



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D "Dr. Eduardo Liceaga" SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA

"IMPACTO DE LA ADICIÓN DEL PLATINO EN LAS TASAS DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA, SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO TRIPLE NEGATIVO QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL PERIODO 2011-2014, DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO".

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:
DR. JAIRO RODOLFO MORENO TOVAL**

**PROFESOR TITULAR:
DR. JESUS MIGUEL LAZARO LEON.**

**ASESOR DE TESIS:
DR. MARIO ESCOBAR GOMEZ.**

MEXICO, D.F 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, nuestro Creador y Padre Celestial, por haberme dado la vida y la oportunidad de permitirme realizar esta fase de formación en mi vida profesional.

A todo el personal y Médicos Adscritos del servicio de Oncología Médica-HGM, hoy mis maestros, que sirvieron como guía en el conocimiento de la Oncología, a todos ellos muchas gracias.

A mis amistades por sus palabras de ánimo y apoyo que me motivaron a seguir adelante.

DEDICATORIA.

A Dios y a la Virgen María, por la sabiduría y todo lo necesario que me brindaron para poder alcanzar una meta más en mi vida.

A mi familia, por todo el apoyo incondicional que me han dado y por acompañarme en este camino de formación como Médico, gracias por sus palabras que han sido fortaleza y consuelo en momentos difíciles, ellos son motivo de superación.

A nuestros pacientes, cuyas enfermedades se volvieron objeto de estudio y conocimiento, permitiendo aprender y acumular experiencia de ellos, gracias por haber puesto su confianza en nosotros también.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la respuesta patológica completa, supervivencia libre de recurrencia y sobrevida global en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado después de recibir quimioterapia neoadyuvante con esquemas que contengan Carboplatino.

Material y método: es un estudio retrospectivo, descriptivo, analítico, que incluyo 104 pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado, en el cual se analiza si existe impacto en las tasas de respuestas patológicas completas, intervalo libre de enfermedad y sobrevida global cuando se usa el Carboplatino en esquemas de quimioterapia neoadyuvante.

Resultados: en este estudio encontramos que la edad más frecuente de presentación del cáncer de mama triple negativo, LA fue entre los 31-60 años, de tipo histológico ductal, con alto grado de diferenciación tumoral e índice de proliferación celular (Ki 67 >20%) 74/104 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante con Carboplatino, observándose un mayor porcentaje en RPC al compararse con las pacientes que no recibieron este fármaco. No obstante, los resultados en cuanto a SLE y sobrevida global favorecieron a las pacientes que no recibieron Carboplatino, aunque esto no fue estadísticamente significativo, porque la población de dicho grupo fue inferior y además, es corto el periodo de seguimiento que llevan hasta ahora toda la población del estudio.

Conclusiones: El cáncer de mama triple negativo tiende a aumentar más su incidencia en pacientes más jóvenes, aun sin antecedentes heredofamiliares oncológicos que predispongan a este padecimiento. Su conducta tiende a ser la descrita en la literatura a nivel mundial, es decir agresivo, pero con mayor porcentaje en respuestas patológicas completas cuando se usa tratamiento neoadyuvante con Carboplatino, aunque hasta ahora el uso de este en nuestra

población no ha demostrado mayor beneficio en SLE y SG, por el tamaño inferior de las pacientes que no lo recibieron y el corto periodo de seguimiento que llevamos hasta ahora en todas; pero a como sabemos si existe una tendencia marcada hacia mejorar estos puntos con su uso demostrado en otros estudios realizados, por lo que consideramos se necesita mayor periodo de tiempo de vigilancia para poder confirmar esto en nuestra población.

INDICE

- I- INTRODUCCION.**
 - II- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**
 - III- JUSTIFICACION.**
 - IV- OBJETIVOS.**
 - V- MARCO TEORICO.**
 - VI- MATERIAL Y METODOS.**
 - VII- RESULTADOS.**
 - VIII- DISCUSION.**
 - IX- CONCLUSIONES.**
 - X- BIBLIOGRAFIA.**
 - XI- ANEXOS.**
-

INTRODUCCION.

El cáncer de mama es una de las enfermedades más comunes en las mujeres, representa la neoplasia más frecuente a nivel mundial en este sexo y ocupa el 1er lugar de mortalidad por cáncer en este género, siendo el 2º lugar de muertes por cáncer a nivel mundial.

Se estima que 4 de cada 10 mujeres en el mundo, en algún momento de su vida padecerán de esta enfermedad y 2 de cada 5 morirán de esta causa; en México cada año mueren más de 3500 mujeres por esta causa.

El cáncer de mama Triple negativo (CMTN) representa aproximadamente el 20 % de todos los cánceres de mama diagnosticados en el mundo, lo que sería un aproximado de 200 000 casos al año.

La definición de cáncer de mama triple negativo, es un tumor que no sobreexpresa receptores hormonales de estrógenos, progesterona y HER 2, por lo que su diagnóstico es por exclusión ante la negatividad de estos receptores.

Estos tipos de cánceres tienden a ser más agresivos que otros subtipos de cáncer de mama y en general, no hay tratamiento específico disponible para este. Aunque los principios básicos del diagnóstico y manejo del cáncer de mama triple negativo, son similares a los otros subtipos de cánceres de mama, muchos aspectos son únicos para el CMTN, como las características moleculares o histopatologías y la sensibilidad a la quimioterapia.

Estos tumores son tratables con quimioterapia, observándose que son sensibles a ciertos agentes citotóxicos como a la doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel, sin embargo tienen alto riesgo de recaída de hasta un 30-40%, principalmente a sistema nervioso central, lo que ocasiona mal pronóstico y menor supervivencia para la paciente.

En los últimos años se han ensayado diferentes esquemas terapéuticos para mejorar el pronóstico y sobrevida en las pacientes con este tipo de cáncer, siendo una de estas el agregar Carboplatino (un agente platinado) al uso de paclitaxel para poder obtener mejores resultados, lo que aparentemente ha funcionado en algunas pacientes.

En esta tesis se pretende revisar el impacto que tiene este esquema terapéutico en nuestra población cuando se administra de forma neoadyuvante a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, se revisara las tasas de respuestas patológicas completas, intervalo libre de recurrencia y sobre vida global alcanzada en pacientes que fueron tratadas con dicho fármaco y se compara con aquellas que no lo recibieron.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer de mama presenta una evolución clínica impredecible a pesar de los avances que se han hecho en Oncología respecto a la biología molecular de la célula tumoral y a los tratamientos que se disponen actualmente para esta enfermedad.

Esta neoplasia representa la causa más frecuente de muerte por cáncer en las mujeres siendo más frecuente en los países en vías de desarrollo.

En estudios realizados se ha demostrado la eficacia o impacto de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzados donde se ha podido ver que la respuesta patológica completa impacta en la sobrevida global de estas pacientes, esto también aplica para pacientes con cáncer de mama triple negativos en los que a como se sabe, existe una tendencia a mejor respuesta a la quimioterapia, sin embargo a pesar de esto hay mayores tasas de recurrencias más tempranas y por ende una menor sobrevida global.

La quimioterapia neoadyuvante administrada de forma secuencial basada en esquemas con Antraciclinas seguida de esquemas con Taxanos es el régimen terapéutico actual más usado que ha demostrado estos resultados, sin embargo estudios recientes en pacientes con cáncer de mama triple negativo en los que se añadió platinos (como el Carboplatino o Cisplatino) al taxano, han demostrado tener más impacto en las tasas de respuesta patológicas en esta población.

En nuestro Hospital aunque existe tendencia a esta conducta en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado, aun no se ha podido realizar un estudio que evalué el impacto en las tasas de respuesta patológica completa, sobrevida libre de recurrencia y sobrevida global cuando se administra quimioterapia neoadyuvante con esquemas basados en platinos, por lo que a partir de ello surge la pregunta de investigación para el presente trabajo:

TENDRIA ALGUN IMPACTO EN LA REPUESTA PATOLOGICA COMPLETA, SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA GLOBAL EL AGREGAR CARBOPLATINO AL TAXANO AL DAR LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTEEN PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO TRIPLE NEGATIVO?

JUSTIFICACION.

El cáncer de mama en México ocupa el primer lugar de mortalidad de todas las neoplasias en la población femenina a pesar de las opciones de tratamiento con las que se cuenta para tratarlo, desplazando al cáncer cérvico uterino desde hace ya muchos años.

Esta enfermedad se ha venido presentando de forma más frecuente en mujeres jóvenes debido al antecedente familiar de la misma neoplasia aunado a las mutaciones descritas en los genes BRCA 1 y BRCA 2 que predisponen a padecer de esta patología a edades más tempranas, incluyendo el subtipo molecular Triple Negativo, dando como resultado de todo recurrencias más tempranas de la enfermedad y menor sobrevida global.

Por eso se han realizado nuevas estrategias terapéuticas en el manejo del cáncer de mama Triple Negativo localmente avanzado, con el objetivo de mejorar las tasas de respuesta patológicas completas, retardar las recurrencias de la enfermedad y prolongar la sobrevida global en estas pacientes, siendo la administración de la Quimioterapia neoadyuvante de forma secuencial combinada con platino hoy en día una de dichas estrategias.

La supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple negativo es mejor cuando alcanzan respuesta patológicas completas, no así en las pacientes con enfermedad residual en las que el riesgo de recurrencia de la enfermedad de manera más temprana es mayor en un buen porcentaje y con menor sobre vida global.

En nuestro hospital no existe un estudio que permita conocer el estado actual de estas pacientes en términos de respuestas patológicas completas, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global cuando se administra la quimioterapia neoadyuvante con platino de forma secuencial, siendo esta la razón por la cual se realiza el presente estudio: conocer las tasas de respuesta patológica completas,

período libre de enfermedad y sobrevida global en nuestras pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo.

OBJETIVOS.

I- OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la respuesta patológica completa, supervivencia libre de recurrencia y sobrevida global en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado después de recibir quimioterapia neoadyuvante con esquemas que contengan platino.

II- OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1- Conocer las características básicas de interés de las pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado en el presente estudio.
- 2- Determinar la frecuencia de cáncer de mama triple negativo en las pacientes con cáncer de mama tratadas en nuestro hospital en el periodo de estudio.
- 3- Evaluar la respuesta patológica alcanzada con la administración de quimioterapia neoadyuvante con esquemas que contengan platinos.
- 4- Determinar la sobrevida libre de recurrencia en las pacientes con cáncer de mama triple negativo.
- 5- Determinar la sobrevida global alcanzada en las pacientes del estudio.

MARCO TEORICO.

Reseña histórica:

El Cáncer de Mama es una enfermedad que ha acompañado a la humanidad desde tiempos ancestrales. En el Papiro de Edwin Smith, dedicado a la cirugía de los años 3000-2500 a C. se describen 8 casos de tumores mamarios (2)

Hipócrates (460-370 a. C.) fue quien dio el nombre de cáncer a las enfermedades malignas por su semejanza al cangrejo, señalando en sus escritos posteriores la evolución mortal de las mujeres con tumores mamarios “ocultos”, y evitar cualquier tratamiento ya que éste aceleraba su muerte, la cual se presentaba por caquexia, y las pacientes sin tratamiento vivían largos períodos de tiempo (9)

En el segundo siglo de la era Cristiana, Galeno (131-203 d. C) reafirmó la etiología humoral del cáncer postulada por Hipócrates, considero al C.M. como una enfermedad sistémica causada por un aumento de la bilis negra (atrabilis) y recomendó para su manejo “limpia inicialmente el humor melancólico con purgantes y después, haz incisiones precisas alrededor del tumor sin dejar una sola raíz”. Recomendó exprimir los vasos sangrantes y sugirió no usar ligaduras ya que provocaban recurrencias en tejidos vecinos (4).

Hubo muy poco progreso durante la edad media. Los postulados de Hipócrates y Galeno, persistieron durante este período, considerando casi una herejía su cuestionamiento. El concilio de Tours en 1162, no recomendó la cirugía como tratamiento para el C. M. Fue durante la época del renacimiento entre los siglos XV y XVI, sobre todo en los años 1450-1550, cuando artistas, pintores y escultores científicos, como Miguel Ángel y Leonardo da Vinci, que mostraron en sus pinturas y esculturas parte de la anatomía humana, conocimientos que posiblemente obtuvieron al realizar disecciones sobre cadáveres humanos, procedimientos

prohibidos en esa época; sus trabajos culminaron con el magnífico tratado de anatomía de André Vesalio (1514-1564), “De Humani Corporis Fabrica de 1543”.(1,11)

Los conocimientos de anatomía y desarrollo de instrumentos de la época, dieron paso al tratamiento quirúrgico de los tumores mamarios, mediante la mastectomía total, la cual era realizada utilizando un instrumento circular con cuchillas en su interior a manera de guillotina, colocando la mama entre las dos hojas de la pinza, haciendo el corte con el cierre de las mismas.

Otra técnica consistía en la colocación de riendas en los bordes de la mama en forma circular, jalándolas hacia arriba, haciendo un corte rápido en toda la base de la glándula con un instrumento cortante con una sola maniobra. Para la hemostasia se utilizaba el hierro candente y compresión.

El concepto de curación del C. M. con cirugía, fue postulado por Jean Lovis Petit (1674-1750) afirmando “Las raíces del cáncer son los ganglios linfáticos crecidos. Los ganglios deben ser buscados y extirpados con la fascia pectoral y algunas fibras del músculo deben ser removidas sin dejar cualquier tejido sospechoso”. (5) Fue Henry Francois Le Dran (1685-1770), (10), quién consideró al cáncer como una enfermedad local en sus etapas iniciales y subrayó, que la única esperanza de curación era la cirugía temprana (hipótesis de enfermedad local).

Con la introducción de la anestesia general en el año 1846, se propusieron cirugías más radicales, recomendado la resección completa de la mama y el corte de los extremos superiores de los músculos pectorales, para obtener una mayor exposición de la axila durante la disección ganglionar. Es interesante mencionar a Billrot, quien trató al C.M. con “lumpectomía”, en etapas tempranas, recomendando, sin embargo, la extirpación completa de la mama en etapas avanzadas.

A pesar de los procedimientos quirúrgicos recomendados en esa época, existían voces pesimistas que dudaban de la curación de esta enfermedad. Sir James Paget en 1863, señaló en el Royal College of Surgeons en Inglaterra “No conozco un solo caso de recuperación franca, es decir, que la paciente de cáncer de mama haya vivido más de 10 años libre de enfermedad” (hipótesis enfermedad sistémica).

Treinta años después Halsted, (hipótesis enfermedad local), pronuncia su hipótesis de diseminación ordenada del cáncer mamario, al afirmar que el cáncer se originaba en la mama, para después a través de los vasos linfáticos extenderse a los ganglios axilares; atribuía la alta tasa de recurrencia a la falta de lograr márgenes adecuados y proponía la resección en bloque de la mama incluyendo gran porción de la piel que la recubre, los músculos pectorales mayor, menor y el contenido celulo-adiposo ganglionar de la axila, desde el borde anterior del dorsal ancho por fuera hasta el ligamento costo-clavicular por dentro. (3)

Este mismo autor reportó sus resultados en el año 1907, con sobrevividas del 85 % libre de enfermedad a 3 años, cuando en los ganglios axilares resecaados no se encontraban metástasis, disminuyendo al 34 % cuando estaban afectados. (8,12)

La mastectomía radical Tipo Halsted, se popularizó y fue la intervención quirúrgica estándar durante varias décadas, produjo una baja muy significativa en las recurrencias loco-regionales y marcó el inicio del tratamiento moderno de ésta enfermedad.

Epidemiología:

El cáncer de mama (C.M) es un problema de salud pública a nivel mundial. Su alta frecuencia, las implicaciones biológicas, el impacto económico y emotivo que acarrea en la paciente y sus familiares, hacen de esta enfermedad uno de los problemas de salud más discutidos a nivel médico-familiar y en la sociedad, desde siempre hasta la fecha.

El cáncer de mama invasor es el tumor más frecuente en mujeres y es la primera causa de muerte por cáncer en este sexo. La incidencia de Cáncer ha aumentado en las últimas décadas pero ha habido una disminución en tasas de mortalidad sugiriendo un beneficio en la combinación de detección temprana y tratamientos más efectivos que se han desarrollado hasta hoy.

La Organización Mundial de la Salud considera al cáncer de mama un importante problema de salud pública en los países desarrollados; se calcula que en Estados Unidos 235,030 mujeres serán diagnosticadas con Cáncer de mama y de estas 40,430 morirán por esta causa. (7)

La incidencia varía mucho en todo el mundo, con tasas normalizadas por edad de hasta 99.4 por 100 000 en América del Norte; Europa oriental, América del Sur, África austral y Asia occidental presentan incidencias moderadas, pero en aumento. La incidencia más baja se da en la mayoría de los países africanos, aunque también en ellos se observa un incremento de la incidencia de dicha enfermedad.

En México, el cáncer de mama ocupa en la actualidad el primer lugar en incidencia de neoplasias malignas en las mujeres, representando el 11.34% de todos los casos de cáncer. Hay un incremento global de aproximadamente 1.5% anual, sin embargo en los países de economía emergente, este incremento es alrededor de 5%. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de

edad (6). La mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado en 10.9% relativo en los últimos años (de 13.06 en 1990 a 14.49 en el año 2000).

Generalidades del cáncer de mama.

La mama es un símbolo de la Maternidad y se relaciona directamente con la descendencia.

En términos fisiológicos la mama tiene una función única, es ser el órgano productor de alimento del recién nacido y al concluir dicha función, continúa siendo parte de la figura, personalidad y belleza de la mujer. Por desgracia también es el sitio frecuente de desarrollar diferentes patologías, entre ellas el cáncer.

De manera general podemos dividir las lesiones de la mama en benignas y malignas, a su vez las lesiones malignas se pueden dividir en cáncer de mama in situ y cáncer de mama invasor. Histológicamente el tipo de cáncer de mama más frecuente es el ductal o canalicular, seguido del lobulillar y otras histologías menos frecuentes como los sarcomas, epidermoides, neuroendocrinos, etc. (13)

Factores de riesgos para cáncer de mama.

Los factores de riesgo asociados con el cáncer de mama se pueden dividir de diferentes formas, para fines prácticos y de acuerdo al riesgo relativo se agrupan de la siguiente manera:

RR <2	RR 2-4	RR >4
Menarca temprana	Familiar primer grado Ca mama	Mutación BRCA 1, BRCA2
Menopausia tardía	Mutación CHEK 2	LCIS
Nuliparidad	Edad primer embarazo >35 años	Hiperplasia atípica
Estrógenos + progesterona		Exposición a radiación antes de los 40 años
Terapia de reemplazo Hormonal		
Alcohol, obesidad		

Sin embargo hasta en un 60% de los casos de cáncer se carece de algún factor identificable, por lo que en principio, todas las mujeres se encuentran en riesgo de contraer esta enfermedad. (13,14)

El cáncer de mama hereditario representa aproximadamente del 5 a 10% de los casos de cáncer de mama, y tiene una prevalencia de 1/300 a 1/800. Los dos genes que explican la mayoría de las mutaciones son el *BRCA 1* y el *BRCA2*, y la presencia de estas mutaciones se asocia con cáncer de mama y ovario hereditarios. Sin embargo, hay otros genes involucrados en el desarrollo de cáncer de mama, que representan menos de 1 %, como el síndrome de Cowden, síndrome de Li-Fraumeni, ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Werner y síndrome de Muir-Torre. (14)

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas del cáncer de mama son variables y oscilan desde la enfermedad subclínica (detectable sólo por imagen) hasta la enfermedad avanzada, como el carcinoma inflamatorio.

El cáncer de mama se puede presentar como un tumor palpable acompañado o no de dolor, hasta en el 30% se asocia a presencia de adenopatías metastásicas palpables a nivel axilar y/o supraclavicular.(14) Los tumores localmente avanzados pueden producir cambios en la piel como retracción, piel de aspecto piel de naranja, ulceración e induración difusa de esta. Otras formas de presentación menos frecuentes es la presencia de una lesión eczematosa en la piel del pezón, secreción espontánea de líquido sero-hemático a través del pezón y la presencia de adenopatías axilares metastásicas sin tumor mamario palpable (13)

El diagnóstico suele establecerse mediante un interrogatorio exhaustivo, un examen físico minucioso, estudios de imagen (mastografía, USG mamario, RMN de mama, PET-CT) y una biopsia de la lesión (biopsia trucut, biopsia insicional, biopsia guiada por imagen) (14)

Estadificación.

La estadificación proporciona información respecto al pronóstico y orienta el tratamiento. Los estudios de extensión iniciales para estadificar a las pacientes con cáncer de mama dependen de la sospecha clínica y del estadio clínico inicial.

Para los estadios I y II la probabilidad de enfermedad metastásica es baja, por lo que los estudios de extensión no se recomiendan de rutina, a menos que se trate de un tumor mayor de 5 cm, exista presencia de síntomas a distancia o

anormalidades en los estudios de laboratorio como, alteración de las pruebas de función hepática.

Para los tumores mayores de 5 cm y/o enfermedad en estadio III se recomienda realizar una búsqueda intencionada de enfermedad metastásica mediante estudios de imagen de tórax, hígado y hueso, y en caso necesario de SNC. (13,15)

Clasificación TNM para estadificación del cáncer de mama.

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
Tis (CDIS)	CDIS.
Tis (CLIS)	CLIS.
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.

T4d	Carcinoma inflamatorio.
-----	-------------------------

NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis ipsilateral movable I, II ganglio linfático axilar o axilares.
N2	Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados.
	O
	Metástasis en ganglios mamaros ipsilaterales internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solo en ganglios mamaros internos ipsilaterales detectados clínicamente en ausencia de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II.
	O
	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) interno(s) clínicamente detectado(s) con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II.
	O
	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es).
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es).
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es).

M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen ≤ 0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene >0.2 mm.

N - PATOLOGICO.

pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p.ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.
Nota: los ITC células tumorales aisladas se definen como pequeños grupos de células ≤ 0.2 mm, o células de un solo tumor o una aglomeración de < 200 células en una sección histológica cruzada única. Las ITC se pueden localizar mediante una histología rutinaria o mediante métodos IHC. Los nódulos que solo contienen ITC se excluyen del recuento total de nódulos positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de nódulos evaluados.	
pN0(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional a ganglio linfático regional, IHC negativo.
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) ≤ 0.2 mm (detectado mediante H&E o IHC, incluyendo la ITC).
pN0(mol-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglio linfático regional, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se localizó metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHC.
pN1	Micrometástasis.
	0
	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares.
	0
	Metástasis en ganglios mamarios internos con detección de metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.
pN1mi	Micrometástasis ($> 0,2$ mm o > 200 células pero ninguna $> 2,0$ mm).
pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis $> 2,0$ mm.
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis localizado mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis in 4–9 ganglios linfáticos axilares.
	0
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN2a	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral > 2 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares.

	O
	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar).
	O
	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales detectados clínicamente en presencia de ≥1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II.
	O
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamaros con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
	O
	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.
pN3a	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral >2,0 mm).
	O
	Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamaros internos detectados clínicamente en presenciade metástasis a ganglio linfático axilar de ≥1 ganglio linfático axilar positivo;
	O
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamaros con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 ^b	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 ^b	N1mi	M0
IIA	T0	N1 ^c	M0
	T1 ^b	N1 ^c	M0
	T2	N0	M0

IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 ^b	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	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

(16)

Factores pronósticos.

Los principales factores pronósticos en cáncer de mama son:

- Edad.
- Estado ganglionar: es el principal factor pronóstico para esta patología.
- Grado histológico.
- Permeación linfovascular.
- Proliferación celular: determinado en la IHQ a través del porcentaje del Ki 67.
- Expresión de receptores hormonales.
- Expresión de HER 2 neu.
- Subtipo molecular de cáncer de mama. (13)

Clasificación molecular del cáncer de mama.

En los últimos años el cáncer de mama es la neoplasia maligna más estudiada por técnicas moleculares, y es mediante el estudio de microarreglos de DNA que se reconoce su complejidad, no consistiendo en una sola enfermedad.

Se demostró que los análisis de expresión genética tienen el potencial de capturar la heterogeneidad de la enfermedad. Así se ha diferenciado al cáncer de mama en subclases, solo en base a las diferencias observadas en dicho perfil genético y se demostró que la expresión de ER y HER-2 representan dos determinantes mayores de subgrupos moleculares del cáncer de mama. (17,21)

Considerando que las mamas consisten en dos capas celulares que pueden diferenciarse por la expresión de algunos marcadores celulares en: una epitelial luminal bien diferenciada interna, y otra externa, a lo largo de la membrana basal; se inició el establecimiento de un sistema de clasificación del cáncer de mama distinguiendo cuatro subgrupos moleculares usando agrupaciones jerárquicas no supervisadas. (18,19,22)

Dentro de estos tenemos 2 subtipos que son ER positivos: **Luminal A y Luminal B**, que expresan citoqueratinas (CKs) de bajo peso molecular incluyendo CK7, CK8, CK18 y CK19, e integrina alfa-6, MUC1, BCL2, ER, PR, GATA3 y moléculas de adhesión de células epiteliales; y que por tanto, podrían originarse de una célula precursora luminal más diferenciada.

Los otros dos subtipos caracterizados por tener una expresión baja de ER son:

- **cáncer de mama “erbB2/HER-2 neu positivo**: que muestra expresión aumentada de genes asociados con la amplificación del HER2 neu y altos niveles de NF-κB.
- **cáncer de mama Triple negativo**. (13,14,15)

CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO (CMTN)

Cáncer de mama triple negativo (BCTN) es un término usado para describir un grupo de tumores de mama biológicamente diversos, que carecen de expresión de ER, PR y HER-2, y que tiende a tener un mal pronóstico. (13,18,20)

Dentro de este tipo de cáncer se distinguen 5 subtipos, citados a continuación:

- **cáncer de mama basal-like(BCBL)** caracterizado por la falta de expresión de ER, PR, HER-2 y por la presencia de células mioepiteliales que expresan citoqueratinas basales como CK5/6, CK14, CK17, vimentina, p-caderina, α B cristalina, caveolinas 1 y 2, EGFR, y poseen un alto índice de proliferación.
- **cáncer de mama normal-like(BCNL)** porque comparte características del tejido mamario normal. Aunque más bien, parece ser sólo un artefacto por tener un porcentaje de “contaminación alta” del tejido mamario normal en el espécimen. (23)
- **Claudin Low.**
- **De receptores androgénicos.**
- **Interferón expresado.**(17)

El término cáncer de mama *basal-like* (BCBL) radica en el parecido del patrón de expresión al observado entre las células normales basales/mioepiteliales de la mama, por lo que se ha dicho que el cáncer de mama *basal-like* nace de dicha capa externa o quizás se origina de células madres precursoras de células mioepiteliales basales.(24)

Esta clasificación no solo es importante por las características moleculares, sino también porque los subtipos pueden pronosticar el comportamiento clínico de

la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de la enfermedad.(19)

Asociación entre TRIPLE NEGATIVO y BASAL LIKE

Los cánceres de mama *basal-like*(BCBL) representan del 15-20% de todos los cánceres de mama.(20,21) Muchos piensan que los términos BCBL y cáncer de mama triple negativo(BCTN) son sinónimos por las similitudes que guardan entre sí, pero no todos los cánceres de mama *basal-like* son triple negativo, ni tampoco, todos los triples negativos consisten en el subtipo biológico *basal-like*.(22,23) Por ejemplo, de 15 a 45% de los cánceres de mama *basal-like* han expresado ER y 14% expresan HER-2(24) del 16 al 44% de los cánceres de mama triples negativos son negativos para todos los marcadores basales,(25) 7.3% de los cánceres de mama no triple negativo los expresan, y 71% de los cánceres de mama triple negativos son positivos para al menos un marcador basal, y la expresión de EGFR puede encontrarse en 57% de los cánceres de mama *basal-like* pero solo en 8% de los cánceres de mama no *basal-like*.(26,27)

Además, se ha demostrado que los subtipos moleculares no son el reflejo de estos parámetros clínicos, lo que le da más peso al argumento que el cáncer de mama *basal-like* y el triple negativo no son mutuamente excluyentes. Por ello, debemos ser consistentes en el uso del término triple negativo, y sólo usar el término *basal-like* cuando se refiere a estudios que lo definieron sobre la base de tinciones positivas a citoqueratinas basales.(28,29) Si bien se pueden identificar usando la expresión del perfil genético por análisis de datos de microarreglos tisulares(TMAs) y categorizarlos por inmunohistoquímica(30) no hay un método clínico validado para detectarlo. Lo ideal sería que se hiciera por TMAs, pero es una tecnología no disponible de manera rutinaria, y la definición de los grupos varía de acuerdo con los genes escogidos para definir estos tumores, por lo que se sigue buscando una definición más precisa del cáncer de mama *basal-like* que sea

accesible a la práctica clínica diaria por métodos de inmunohistoquímica de rutina.(31,32)

Como ejemplo tenemos un estudio en el que se hacen dos pautas diagnósticas, en la primera se usa un panel de 21 tumores *basal-like* determinados por su perfil de expresión genética, los describieron como tumores ER y HER-2 negativos, y positivos para citoqueratinas basales (CK5/6), HER-1 o c-KIT (o las tres). Luego usando TMAs de 930 pacientes de cáncer de mama con seguimiento a 17.4 años, determinaron que usando un panel de cuatro anticuerpos (ER, HER2, CK y EGFR) se podrían identificar a los cánceres de mama *basal-like* con 76% de sensibilidad y 100% de especificidad. En cambio, si sólo se usaba CK5/6 se hubiera perdido la mitad de los tumores basales; y si se definiría el cáncer de mama *basal-like* sólo con HER-2, ER negativos sería menos que lo ideal, dada la heterogeneidad entre los tumores, las variables pre analíticas y las dificultades técnicas que hay con las tinciones.(33)

En la segunda, se tiñeron con marcadores basales (CK5/6, CK17, CK14 o EGFR) a los cánceres de mama *basal-like* diagnosticados por TMAs. El 71% expresó uno o más de los marcadores basales definiéndolos como cáncer de mama *basal-like* versus los casos triples negativos restantes que se designaron TK3BKE-. Las pacientes con cánceres de mama *basal-like* desarrollaron más metástasis (37%) que los TK3BKE- (26%), principalmente a cerebro y pulmón con mayor frecuencia, incluso con menos ganglios afectados.(33)

La cohorte de cánceres de mama *basal-like* ha mostrado menor supervivencia específica al cáncer y supervivencia global.

Las características descritas en la literatura para los CMTN están basadas en los tumores *basal-like* por las similitudes que guardan entre sí.

Factores de riesgos para CMTN.

- Mujeres premenopáusicas jóvenes.
- Obesidad.
- Multiparidad (3 o más hijos)
- Primer parto a edad temprana.
- Historia familiar de cáncer de mama en mujeres latinoamericanas y de raza negra.
- Mutación del BRCA 1. (17,18)

Características patológicas.

Independientemente de cómo se defina a los cánceres de mama *basal-like*, la descripción morfológica de este subtipo de cáncer es consistente: de alto grado, ductal, de gran tamaño, ocasionalmente metaplásico, atípico, de tipo medular o adenoideo quístico.(34,35)

Característicamente tienen una cuenta mitótica alta, escaso contenido estromal, muestran necrosis central, un borde de invasión agresivo, células apoptóticas y respuesta estromal linfocítica notable.(36)

Características clínicas.

Los cánceres de mama triples negativos se caracterizan por una historia clínica agresiva. Varias series histológicas de este grupo reportan datos de mal pronóstico clínico, inclusive comparado con pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo.

Tienen una supervivencia menor a cinco años (77% comparados con 93% de otros tipos de cáncer). Tienden a presentarse como tumores poco diferenciados (grado

3) en estadios avanzados (III y IV)–16 veces más la posibilidad de ser cáncer de mama triple negativo que aquellas con estadios tempranos– y aún en las etapas tempranas con alto grado –31 veces más probabilidad de ser cáncer de mama triple negativo que con grados 1 y 2.(37)

También tienden a presentarse más en pacientes jóvenes que sus contrapartes. Un estudio que determina la frecuencia de CMTN reporta que del grupo de pacientes menores a 35 años, 57.1% tuvo cáncer de mama *basal-like* comparado con sólo 25% de los luminales A; lo que contrasta con la cohorte entera, donde 21% fueron *basal-like* y 55% luminal A. El cáncer de mama *basal-like* tuvo cinco veces la posibilidad de afectar a menores de 40 años comparado con los tumores luminal A, y 63% de los cánceres de mama triples negativos fueron diagnosticados antes de los 60 años comparados con menos de la mitad entre los otros tipos de tumor.

Incluso, se ha propuesto que mujeres jóvenes con cáncer de mama triple negativo sean consideradas para pruebas genéticas aun en ausencia de antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario ya que tanto las portadoras y no portadoras de mutaciones de BRCA1 eran más jóvenes que las diagnosticadas con mutaciones de BRCA2 (p 0.01). (38,39,40)

Hay mayor incidencia de cáncer de mama triple negativo en mujeres afroamericanas premenopáusicas; lo que no se sabe es si está relacionado con factores genéticos de la línea germinal, con factores ambientales, o con la combinación de ambos (37).

Características moleculares.

-Perfil de expresión de ARN. La agrupación más compacta de los cánceres de mama triple negativo en las clasificaciones de cáncer de mama sobre la base de

un grupo de genes incluidos en la plataforma de TMAs, sugieren un alto grado de homogeneidad, al menos en el nivel de ARN.(41)

A pesar de sus diferencias, se han caracterizado por genes característicos del ciclo celular, aunque las listas de genes recopilados no necesariamente captan todos los componentes que distinguen el subgrupo molecular *basal-like* de otros.

-Perfil genómico. El cáncer de mama *basal-like* también se ha caracterizado en términos del número de anomalías de copias de genes usando la hibridación genómica comparativa; de hecho, presentan más anomalías de este tipo comparados con los otros subtipos de cáncer de mama, lo que sugiere un mayor grado de inestabilidad genética.(42,43)

Así mismo, muestran un mayor número de polimorfismos en un solo nucleótido (SNPs) que los otros subtipos. La expresión diferente de los SNPs entre los tejidos normales y tumorales se considera una pérdida de heterocigocidad (LOH). (44)

Una frecuencia alta de LOH indica daño e inestabilidad del ADN, y sitios individuales de LOH pueden representar genes supresores de tumor.

Los arreglos genómicos de SNPs han demostrado que la tasa más alta de LOH está en los cánceres de mama *basal-like*, clasificados con base en los arreglos de expresión de ARN, siendo una tasa del doble o triple que los otros subtipos. (45)

-Características compartidas con cánceres relacionados con BRCA1.

Además de que los cánceres de mama triple negativo y los que se originan en portadoras de la mutación *BRCA1* tienen un mal pronóstico independiente del estado ganglionar, hay varias características fenotípicas y moleculares que comparten, incluido el grado nuclear alto, negatividad a ER, Ki-67 alto y expresión

de CK5/6 y de EGFR; incluso, los TMAs de ARN los agrupan juntos, lo que sugiere vías carcinogénicas o causas similares de estos dos subtipos.

Las funciones de BRCA1 son diversas, una de éstas tiene un papel central en la reparación por recombinación homóloga (RH) de los rompimientos de la doble cadena de ADN. La falta de BRCA1 resulta en la reparación del ADN por más mecanismos de error-prono, produciendo inestabilidad genómica y, por tanto, predisposición a cáncer. (41,46)

Aunque se desconoce por qué resulta en un fenotipo *basal-like*, se puede relacionar con la pérdida de otras funciones más que con la recombinación homóloga. También parece haber una serie de cambios citogenéticos característicos en cánceres de mama asociados con *BRCA1* que se han descrito en los cánceres de mama *basal-like*; además de la similitud a los cánceres de mama triple negativo, en que *p53* está mutado comúnmente, aunque el espectro de mutaciones es distinto de los cánceres de mama triple negativo esporádicos.(47)

El *BRCA1* raramente está mutado en los cánceres de mama esporádicos, pero los paralelismos patológicos antes descritos llevan a especular que el BRCA1, o vías patológicas asociadas, pueden inactivarse en los cánceres de mama triple negativo por otros mecanismos como la metilación promotora de genes. También, ambos expresan inestabilidad genómica y patrones comparables de inactivación del cromosoma X, sugiriendo que aun cuando el gen BRCA1 no esté mutado, quizás la disfunción de la vía del BRCA1 juegue un papel en el cáncer de mama triple negativo. (48)

-p53. El p53 actúa como un sitio de revisión en la célula para disparar moléculas de respuesta al daño del ADN, incluyendo la reparación y la apoptosis. Los cánceres de mama *basal-like* generalmente muestran una expresión elevada de la

proteína p53 de conformidad con una mutación de *p53*; 82% vs sólo 13% de los luminales (subtipo A) En consistencia con esto, los cánceres de mama *basal-like* se caracterizan por tener una alta tasa de aberraciones genéticas.(49)

Patrones de recurrencia.

Los riesgos de muerte y recurrencia a distancia son mayores entre mujeres con cáncer de mama triple negativo, y la forma de desarrollar la recurrencia es diferente en cada una.(50)

Los cánceres de mama triples negativos presentan recurrencia durante los tres primeros años y declinan después, en cambio, los cánceres de mama no triple negativo tienen una tasa de recurrencia consistente durante todo el periodo de seguimiento. Además CMTN tiene mayor incidencia de metástasis viscerales y de tejidos blandos que óseas, alta tasa de metástasis a cerebro y pulmón, alta tasa de recurrencia local, y a una edad menor.(51)

La correlación entre el tamaño del tumor y el número de ganglios positivos es débil comparado con los que no expresan CK5/6, lo que sugiere que estos tumores pueden poseer un mecanismo diferente de diseminación metastásica.(52)

Pronóstico.

El CMTN posee mal pronóstico debido a las características típicas como crecimiento agresivo, progresión rápida después de la recurrencia y vías de diseminación. (53)

Su mal pronóstico se reconoció uniformemente examinando el resultado por los subtipos intrínsecos, particularmente comparándolos con las clases de buen pronóstico como los luminal A.

Interesantemente, los perfiles de pronóstico clásico aplicados al grupo de cánceres de mama *basal-like* dieron uniformemente un mal pronóstico apesar de variaciones significativas en la metodología y de un pequeño traslape de genes individuales.(54)

En un análisis retrospectivo de 49 pacientes con cánceres de mama *basal-like* (definido por la expresión de citoqueratinas basales), la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron inferiores cuando se aparearon por edad, estadio y grado con los controles sin expresión de citoqueratinas basales.(55)

Tratamiento.

En general el tratamiento actual del cáncer de mama es multimodal, su secuencia dependerá en parte de la estadificación clínica de la enfermedad, intención de tratamiento (paliativo o curativo) estado funcional de la paciente (ECOG), disponibilidad de recursos, etc.

Dentro de las herramientas actuales de tratamiento para cáncer de mama se encuentran la cirugía (conservadora, mastectomía radical modificada, mastectomía paliativa) Radioterapia (neoadyuvante, adyuvante, paliativa) Quimioterapia con agentes citotóxicos (neoadyuvante, adyuvante, paliativa) terapia sistémica con anticuerpos monoclonales (Bevacizumab, Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib, Everolimus, etc) Hormonoterapia (Tamoxifeno, Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fulvestran)

La combinación de estas herramientas ha permitido crear esquemas de tratamientos dirigidos al subtipo molecular de cáncer de mama, con el fin de conseguir el éxito en la erradicación de la enfermedad, o en caso contrario, el control de la misma, según sea la situación.

En general, no hay tratamientos específicos disponibles para el CMTN; aunque los principios básicos del tratamiento de este subtipo son similares a los otros tipos de cáncer de mama, algunos aspectos son únicos para el CMTN como es la sensibilidad a la quimioterapia. (56)

Aunque el CMTN muestra una mayor quimiosensibilidad que otros subtipos, reflejada en una mayor respuesta patológica completa(PCR) a la quimioterapia neoadyuvante, sus tasas de recurrencia siguen siendo las más alta de todas biología tumorales.

El tratamiento actual neoadyuvante o adyuvante para CMTN está basado en una combinación o secuencia de regímenes con antraciclinas y taxanos; las respuestas a otro agente quimioterapéutico o combinaciones de estos en pacientes que no responden a los primeros o el tratamiento de la recaída con otros agentes tienden a ser muy breves. (72)

Varias terapias dirigidas han sido evaluadas en estudios preclínicos y clínicos de fase temprana en pacientes con CMTN despertando controversia en su eficacia.

Hay algunas características inherentes a los cánceres de mama *basal-like* que se han asociado consistentemente con respuestas clínicas y patológicas a la quimioterapia neoadyuvante en general, como sería el ER negativo y expresión elevada de Ki-67. (57)

En un estudio prospectivo para documentar la quimiosensibilidad de los subtipos de cáncer de mama, se vio una respuesta patológica completa a quimioterapia con paclitaxel y doxorubicina, 5 FU y ciclofosfamida de manera secuencial en 45% de los cánceres de mama *basal-like*, 45% de HER2 positivos, y sólo 6% de los lumbinales.

La quimioterapia en tumores que albergan mutaciones de *p53*, característica de cánceres de mama triple negativo, es motivo de controversia. Se ha reportado resistencia a la quimioterapia con antraciclinas en estos cánceres de mama; sin embargo, el papel de *p53* en la citotoxicidad de los taxanos es menos claro. En un estudio realizado, la respuesta se vio con deficiencia de *p53*, pero el nivel normal de la expresión de *p53* se asoció con resistencia. (58)

Debido a que los mismos defectos moleculares son vistos en los cánceres de mama asociados con mutación en el *BRCA1* y los *CMTN*, sería apropiado un abordaje terapéutico compartido.(59)

Los defectos de reparación del DNA confieren quimiosensibilidad a algunos agentes sistémicos que pudieran ser relevantes para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo. In vitro se muestra quimiosensibilidad extrema a agentes que ocasionan eslabones cruzados como mitomicina-C y los platinos, y a los que rompen las dobles cadenas del DNA, como el etopósido y la bleomicina.(60)

Todos los estudios que han evaluado la respuesta clínica en los cánceres de mama asociados a mutación en el *BRCA1* son retrospectivos, como los que demostraron una sensibilidad importante a la quimioterapia neoadyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida. Los regímenes con platinos muestran actividad en cáncer de mama triple negativo y en la enfermedad metastásica podría deberse a la posibilidad de defectos en las vías de reparación del DNA. (61,72)

Se espera que la inestabilidad genética de los cánceres de mama *basal-like* lleve a una resistencia potencial a los tratamientos, por lo que el uso de regímenes de combinación y secuenciales, parece ser una opción adecuada para los cánceres de mama *basal-like*. (70)

La función defectuosa del BRCA1 puede ser un blanco más específico, como sería con el uso de inhibidores de la poli-ADP-ribosa-polimerasa (PARP). Los inhibidores de PARP están surgiendo como alternativa de tratamiento prometedores para pacientes con CMTN. Las PARP son una familia de enzimas que participan en procesos celulares múltiples como la reparación del DNA dañado en la mutación BRCA. (15,74)

BLANCOS EMERGENTES PARA TRATAMIENTO DEL CMTN.

1- Tratamiento dirigido contra vías de proliferación.

Las señales proliferativas en formas de citoqueratinas, hormonas, o factores de crecimiento disparan cascadas intracelulares de señalización provocando cambios en la expresión genética. Muchos de sus componentes se sobre expresan o tienen mutaciones en las células neoplásicas representando potenciales blancos de tratamiento.(62)

2-Inhibición del receptor de cinasa.

El cáncer de mama triple negativo está fuertemente asociado con la sobreexpresión de EGFR y, aunque el mayor beneficio de altas dosis de quimioterapia se demostró entre ellos, no se vio en un pequeño subgrupo de tumores EGFR positivos, que requieran terapias blancos adicionales.

La señalización de EGFR se ha inhibido en otros tipos de cánceres con éxito clínico usando anticuerpos contra EGFR como el cetuximab o los inhibidores de la fosforilación del receptor como el gefitinib y erlotinib.

Además, parece que la inhibición de EGFR con quimioterapia y terapia blanco tiene una mayor eficacia comparada con quimioterapia o terapia blancosolas, y existe una radiosensibilidad mejorada por el uso de cetuximab en cáncer de mama *basal-like* triple negativo. El receptor de factor de crecimiento c-KIT se expresa en

cerca de 30% de los cánceres de mama *basal-like*. El imatinib inhibe c-KIT y al receptor tirosina cinasa del factor de crecimiento derivado de plaquetas.(63,64)

3-Inhibidores de multi-tirosincinasa.

Evidencias invitro apoyan el uso del Dasatinib particularmente en el grupo de cáncer de mama basal-like en el que varios receptores, como el receptor del factor de célula madre(c-kit), se sobre expresan, se mutan, o ambas situaciones. (65)

4- Agentes antiangiogénicos.

La terapia antiangiogénica provee un mecanismo apto para mejorar la eficacia al tratamiento en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Se han asociado concentraciones elevadas de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en pacientes con cánceres de mama triple negativo con una supervivencia libre de enfermedad más corta en comparación con los no triple negativo. El VEGF-2 se ha reportado como un factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama triple negativo, indicando vías vasculares como un mecanismo para tratar a este tipo de cáncer de mama, por lo que el efecto de agregar bevacizumab a la quimioterapia en cáncer de mama triple negativo resulta ser más eficaz. (66,70)

5-Inhibidores de PARP.

Las roturas sencillas de las cadenas de DNA son usualmente reparadas por la vía de escisión de bases, de la cual las PARP1 son uno de los componentes centrales. En ausencia de PARP, las roturas sencillas pueden degenerar a una rotura de doble cadena, que no puede ser reparada por las células con mutación de BRCA 1. La evidencia preclínica indica que hay apoptosis de las células BRCA-1 nulas porque son sensibles a los inhibidores de PARP1. Además el pretratamiento con un inhibidor de PARP1 puede mejorar el efecto de la quimioterapia con cisplatino in vitro en modelos preclínicos usando líneas celulares de cáncer de mama. (67,74)

MATERIAL Y METODO.

Metodología:

1- TIPO DE ESTUDIO:

Estudio retrospectivo, descriptivo, analítico.

2- POBLACION Y TAMAÑO DE ESTUDIO.

Se incluirán a todas las pacientes con cáncer de mama triple negativo atendidas en el servicio de Oncología Medica del Hospital General de México en el periodo de enero 2011 a diciembre 2014.

De estas pacientes se seleccionaran aquellas que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquemas que contengan platinos.

3- CRITERIOS DE INCLUSION.

- a- Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado de cualquier edad.
- b- Pacientes que hayan sido tratadas en el servicio de Oncología Médica del Hospital General de México con Quimioterapia neoadyuvante con esquemas basados en Antraciclinas y taxanos con o sin platino agregado.
- c- Pacientes que posteriormente hayan sido operadas en el servicio de Tumores mamarios de Oncología del Hospital General de México.

4- CRITERIOS DE EXCLUSION.

- a- Expedientes de pacientes con otro subtipo molecular de cáncer de mama que no sea triple negativo.
- b- Pacientes que hayan recibido la quimioterapia de forma adyuvante.
- c- Pacientes que hayan abandonado el tratamiento neoadyuvante.
- d- Paciente que se hayan operado después de la quimioterapia en medio externo.
- e- Pacientes que no recibieron quimioterapia neoadyuvante con ninguno de los esquemas referidos.

ANALISIS DE LAS VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICION	VALOR
<ul style="list-style-type: none"> • Edad 	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta que acude a consulta en Oncología Medica.	< 30 años. 31- 60 años. >60 años.
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes familiares 	Historial familiar que supone un factor de riesgo para el padecimiento actual.	0. Ninguno 1. Ca mama 2. Ca Ovario 3. Ca Colon 4. Ca Gástrico (1ª línea)
<ul style="list-style-type: none"> • Histología 	Subtipo celular del cáncer de mama	1. Canalicular 2. Lobulillar 3. Neuroendocrino 4. Epidermoide 5. Sarcomatoide 6. Mucinoso 7. Medular 8. Tubular 9. Micropapilar 10. Indiferenciado 11. Metaplasico 12. Paget 13. Canalicular/Lob
<ul style="list-style-type: none"> • Grado histológico 	Grado de diferenciación tumoral del cáncer de mama	1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Pobremente diferenciado

<ul style="list-style-type: none"> • Receptores de estrógeno 	Determinación de la expresión de receptores de estrógeno	<ol style="list-style-type: none"> 1. Negativo 2. Positivo
<ul style="list-style-type: none"> • Receptores de progesterona 	Determinación de la expresión de receptores de progesterona	<ol style="list-style-type: none"> 1. Negativo 2. Positivo
<ul style="list-style-type: none"> • Receptor HER2 	Determinación de la amplificación del gen HER2	<ol style="list-style-type: none"> 1. Negativo 2. Positivo
<ul style="list-style-type: none"> • Ki 67 	Factor de proliferación celular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menor de 20% 2. Mayor de 20%
<ul style="list-style-type: none"> • CK 5/6 	Determinación de la sobre expresión de estas en la IHQ realizada.	<ol style="list-style-type: none"> 0. No hay reporte o negativas. 1. Positivas.
<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de quimioterapia recibida. 	Esquemas de tratamiento y agentes citotóxicos que recibe el paciente para manejo del cáncer.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cirugía 2. AC 3. Paclitaxel 4. Paclitaxel/CBP 5. FAC/FEC 6. CMF 7. Capecitabine 8. Gemcitabine 9. Vinorelbine 10. RT 11. 5 FU /Cisplatino 12. Docetaxel 13. Gemzar/Cisplatino. 14. Gemzar/ Carboplatino. 15. Adriamicina/Ifosfamida/Mesna. 16. Metotrexate. 17. Docetaxel/Cisplatino. 18. Etoposido/Cisplatino. 19. Irinotecan/Cisplatino. 20. Gemzar/Vinorelbine.

<ul style="list-style-type: none">• Respuesta patológica	Respuesta obtenida posterior a recibir la quimioterapia neoadyuvante y documentada por el patólogo en la pieza quirúrgica definitiva.	<ol style="list-style-type: none">0. No reportada1. Completa2. Parcial
<ul style="list-style-type: none">• Intervalo libre de recurrencia	Tiempo en meses que transcurre desde el inicio de la vigilancia y fecha que se documenta una recurrencia.	

<ul style="list-style-type: none"> • Sitio de recurrencia 	Sitio anatómico donde se documentó la regresión de la enfermedad.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Óseo 2. Tejidos blandos del lado afectado o mama contralateral. 3. Visceral 4. SNC 5. Pulmonar 6. Oseas, hígado y pulmón 7. Oseas y pulmonares. 8. Oseas y hepáticas. 9. Oseas y a tejidos blandos. 10. SNC y pulmón.
<ul style="list-style-type: none"> • Estado actual 	Situación actual en la que se encuentra la paciente en relación a su enfermedad de base	<ol style="list-style-type: none"> 1. En tratamiento. 2. Pendiente cirugía. 3. Abandono. 4. Muerte. 5. Vigilancia
<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global 	Tiempo de sobrevida transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la actualidad.	

RESULTADOS.

En el presente estudio se incluyeron a 104 pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama triple negativo localmente avanzado, atendidas en el servicio de Oncología Médica del Hospital General de México y que recibieron quimioterapia neoadyuvante basada en uno de los siguientes esquemas: A.C + Taxanos o AC + Taxanos con Carboplatino.

Todos los pacientes del estudio fueron del sexo femenino, cuyas edades correspondían algunas a rangos menores de 30 años y mayores de 60 años, sin embargo la mayoría se encontraban entre los 30 y 60 años de edad a como se muestra en el cuadro.

Cuadro 1: Edad.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
<= 30 años	6	5.7
31-60 años	84	80.7
> 60 años	14	13.46
Total	104	100

En relación a los antecedentes familiares de importancia (oncológicos) que presentaban las pacientes del estudio, encontramos que en 83 de ellas (80%) no había historia familiar oncológica, en 13 de las pacientes (12.5 %) existía el antecedente familiar de cáncer de mama, y en menor número historia familiar cáncer de colon (2%) y el cáncer gástrico (6%), no se reportó otro antecedente de importancia en las pacientes del estudio.

Cuadro 2: Antecedentes familiares

Antecedentes	Frecuencia	Porcentaje
Sin antecedentes.	83	80
Ant. Ca mama	13	12.5
Ant.Ca de Colon	2	2
Ant. Ca gástrico	6	6
Total	104	100.0

En cuanto a la histología más frecuente de cáncer reportada en las pacientes del estudio, encontramos que en 94 de ellas (90%) el tipo ductal fue el más común seguido en frecuencia del carcinoma micropapilar (3%) el lobulillar (2%) y el epidermoide (2%); en 2% de las pacientes no se reporto la estirpe histológica del tumor y en 1 paciente se reporto como etiología la enfermedad de Paget.

Cuadro 3: Histología

Histología	Frecuencia	Porcentaje
No reportada	2	2
Ductal	94	90
Lobulillar	2	2
Epidermoide	2	2
Micropapilar	3	3
Enf. Paget	1	1
Total	106	100

El grado histológico tumoral reportado más frecuente fue el grado III, en 49 pacientes (47%),seguido en frecuencia similar del grado II en 28 pacientes (27%) y el grado I en 27 pacientes (26%)

Cuadro 4: Grado histológico

Grado	Frecuencia	Porcentaje
I	27	26
II	28	27
III	49	47
Total	104	100

La expresión del Ki 67 reportada fue mayor al 20 % en 76 pacientes del estudio (73%) y en tan solo 28 de ellas (27%) fue menor al 20 %.

Cuadro 5: Expresión del Ki 67 (agrupado)

Valor del Ki	Frecuencia	Porcentaje
< 20%	28	27
>20%	76	73
Total	104	100

Cuadro 6: Prueba de chi cuadrado

	Valor	gl	P(2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	2.372 ^a	1	0.124		
Corrección de continuidad	1.698	1	0.193		
Razón de verosimilitud	2.295	1	0.130		
Prueba exacta de Fisher				.156	.098
Asociación lineal por lineal	2.350	1	0.125		
N de casos válidos	106				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8.75.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Respecto a la expresión de citoqueratinas 5/6 en las pacientes del estudio tenemos que en un buen porcentaje de ellas no se reporto dicha expresión(89.4%) y tan solo en el 10.6% se identifico expresión de estas citoqueratinas.

Cuadro 7: Expresión de CK5/6

Expresión de CK	Frecuencia	Porcentaje
No reportada o expresadas	93	89.4
Expresadas	11	10.6
Total	104	100

En relación al esquema de quimioterapia otorgado, tenemos que 74 pacientes (71%) recibieron manejo con antraciclinas, taxanos y Carboplatino, en cambio 30 de ellas (29%) recibieron quimioterapia con antraciclinas y taxanos.

Cuadro 8: Quimioterapia recibida

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Sin Carboplatino	30	29
Con Carboplatino	74	71
Total	104	100

De acuerdo a la respuesta patológica obtenida en las pacientes tenemos que la respuesta completa fue lamás alcanzada en 44 pacientes del estudio(42.3%) seguida de respuesta parcial en 32 pacientes (30.8 %) En 27 pacientes (26%) se considero tenían respuesta estable, y tan solo 1 paciente presento progresión de la enfermedad.

Cuadro 9: Respuesta Patológica obtenida

Respuesta	Frecuencia	Porcentaje
Respuesta estable	27	26
Respuesta completa	44	42.3
Respuesta parcial	32	30.8
Progresión	1	0.9
Total	104	100

Al dividir a las pacientes del estudio en 2 grupos: aquellas que recibieron en su esquema de tratamiento Carboplatino y aquellas que no lo recibieron, tenemos que las pacientes que recibieron Carboplatino alcanzaron mayor porcentaje de respuesta patológicas completas en un 44.6 % para un total de 33 / 74 pacientes, en cambio la respuesta patológica completa alcanzada en el grupo que no recibió Carboplatino fue del 33.3 % lo que corresponde a 10/30 pacientes; la respuesta parcial se alcanza en mayor porcentaje (40%) en el grupo que no recibió Carboplatino, y en 27% en el grupo de pacientes que recibieron en su esquema de tratamiento dicho fármaco.

Cuadro 10: Relación de Respuesta Patológica con esquema de tratamiento.

Respuesta Patológica	Tx Carboplatino			
	NO		SI	
	N	%	N	%
R. estable	8	26.7%	20	27.0%
R. completa	10	33.3%	33	44.6%
R. parcial	12	40%	20	27.0%
Progresión	0	0%	1	1.4%
Total	30	100%	74	100%

X²= 0.95 p= 0.3269

OR= 1.53 (IC 95% 0.62-3.62)

Respecto al estado clínico actual en el que se encontraban las pacientes del estudio a la fecha de finalización del mismo, encontramos que 52 de ellas estaba en vigilancia lo que correspondería al 50 % del total de la población, 27 pacientes (26%) aun estaban recibiendo tratamiento, fuese porque no habían terminado la neoadyuvancia o por que habían presentado recurrencia de la enfermedad, 20 pacientes (19.1%) abandonaron el tratamiento neoadyuvante y 4 pacientes (3.9%) habían fallecido.

Cuadro 11: Estado clínico actual

Estado	Frecuencia	Porcentaje
En tratamiento	27	26
Pendiente cirugía	1	0.9
Abandono	20	19.2
Murió	4	3.9
Vigilancia	52	50
Total	104	100

En cuanto a las pacientes que estaban en tratamiento, 14 de ellas (13.5%) no habían terminado la neoadyuvancia y 13 era por recurrencia de la enfermedad (12.5% del total de la población) El sitio de recurrencia más frecuente en general fue a tejidos blandos en cicatriz de mastectomía o a mama contralateral en 6 pacientes (46%) seguido de la recurrencia a sistema nervioso central en 2 pacientes (15.4%) a pulmón y hueso en 1 pacientes (7.7%) pulmón, hígado y hueso en 2 pacientes (15.4%) a nivel óseo en 1 paciente (7.7%) en 2 pacientes (15.4%) se reporto recurrencia a nivel visceral sin precisar el sitio.

Cuadro 12: Sitios de recurrencia

Sitio	Frecuencia	Porcentaje
Óseo	1	7.7
Tejidos blandos	6	46
Visceral	2	15.4
S.N.C.	2	15.4
Oseas, hígado y pulmonares	1	7.7
Oseas y pulmonares	1	7.7
Total	13	100

En relación al total de pacientes que se encuentran en vigilancia (52) encontramos un 62.1 % en el grupo de pacientes que no recibió el Carboplatino, en comparación con un 50 % del grupo de pacientes que si recibieron este medicamento. De estas 52 pacientes en vigilancia actual, tenemos que 32 (61.5%) de ellas presentaron RPC y de estas 24(75%) habían recibido tratamiento con Carboplatino y 8 (25%) no recibieron Carboplatino.

Cuadro 13: Relación entre estado de vigilancia y tratamiento.

TRATAMIENTO	VIGILANCIA	OTRO ESTADO
Con Carboplatino	50 %	50 %
Sin Carboplatino	62.1 %	37.9 %

Respecto al intervalo libre de recurrencia o de enfermedad documentado en las pacientes del estudio con el seguimiento llevado hasta ahora tenemos que hay una tendencia a irles mejor a las pacientes que no recibieron tratamiento con Carboplatino en comparación con las que si lo recibieron, esto de acuerdo a los valores de la media y mediana de los datos obtenidos.

Estadístico	ILE Tx-Con Carboplatino	ILE Tx-Sin Carboplatino	Total
No. de observaciones	39	20	59
Mínimo	2.00	2.00	2.00
Máximo	42.00	41.00	42.00
1° Cuartil	9.50	12.75	10.50
Mediana	18.00	23.50	19.00
3° Cuartil	27.50	31.75	30.00
Media	19.38	22.50	20.44
Varianza (n-1)	142.66	144.05	142.87
Desviación típica (n-1)	11.94	12.00	11.95
Límite inferior de la media (95%)	15.51	16.88	17.33
Límite superior de la media (95%)	23.26	28.12	23.56

ILE Tx-Con Carboplatino	(15.51 , 23.26)
ILE Tx-Sin Carboplatino	(16.88 , 28.12)
Total	(17.33 , 23.56)

DISCUSION.

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en el sexo femenino con una incidencia que aumenta cada vez más y conforme a la edad; en este estudio la edad comprendida más frecuente al diagnóstico fue entre los 30 y 60 años, para un porcentaje del 80.7 % mayor a lo reportado en otras series a nivel mundial para el cáncer de mama triple negativo a estas edades, sin embargo apreciamos el incremento en la incidencia del cáncer mamario en pacientes adultos jóvenes mencionado en la literatura.

De acuerdo al antecedente heredofamiliar de cáncer que pudiera incrementar el riesgo para cáncer de mama, tenemos que en 83 de las pacientes (80%) no estaba presente este tipo de antecedente, y solo en 13 de ellas (12.5%) se reportó la historia familiar de cáncer de mama, lo que es semejante a lo descrito en la literatura para el cáncer de mama hereditario.

El tipo histológico más frecuente de cáncer de mama en nuestro estudio fue el ductal en 94 pacientes (90%) y en menor frecuencia el lobulillar y la variante micropapilar, lo que está en concordancia con lo reportado en la literatura y otros estudios respecto al carcinoma ductal como tipo histológico más frecuente de cáncer de mama triple negativo.

El cáncer de mama triple negativo se caracteriza por ser una neoplasia de alto grado tumoral (GIII) y proliferación celular, a como se confirma en nuestro estudio en el que el mayor porcentaje de las pacientes (47%) tenía tumor grado III de diferenciación y con un Ki 67 mayor al 20% (73%) lo que nos habla de la agresividad de este subtipo molecular de cáncer, el rápido crecimiento y tamaño tumoral del mismo.

La expresión de citoqueratinas 5/6 en el cáncer de mama triple negativo podría clasificarlo en cáncer de mama basal-like lo que le confiere mayor agresividad en la paciente, en nuestro estudio encontramos que dicha expresión fue baja, presentándose solo en 11 pacientes para un 10.6 % del total de la población de estudio.

El tratamiento con quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama no triple negativo es aproximadamente del 25.5%, para las pacientes con cáncer de mama triple negativo es del 48.6%, en donde las etapas clínicas localmente avanzadas ocupan un buen porcentaje debido a que dichos tumores son diagnosticados en esta etapa por el gran tamaño que llegan alcanzar; en nuestra población la quimioterapia neoadyuvante recibida con esquema a base de Carboplatino fue mayor (74 pacientes, 71 %) en comparación con 30 pacientes (29%) que no recibieron este fármaco, lo que está acorde a la conducta terapéutica actual a nivel mundial para pacientes con este subtipo molecular de cáncer de mama.

Las respuestas patológicas completas alcanzadas en nuestra población se presentaron en 43 pacientes, 33 (44.6%) de las cuales recibieron quimioterapia con Carboplatino y 10 (33.3%) sin Carboplatino, lo que está en concordancia con lo reportado en otros estudios aunque en el nuestro esto no fue estadísticamente significativo ($p=0.32$) probablemente debido a que la muestra de pacientes que no recibió Carboplatino es inferior a la que si lo recibió.

La recurrencia durante el período del estudio se presentó en 13 pacientes del total de la población (12.5%), siendo igual en frecuencia a nivel local (6 pacientes, 46%) y a nivel visceral (6 pacientes, 46%) en donde se observa que uno de los órganos más afectados es SNC, seguido de hígado y pulmones; a nivel óseo solo se documentó 1 recurrencia; en relación a lo descrito por otros autores para las

recurrencias del cáncer de mama triple negativo esto es diferente ya que se reportan las recurrencias viscerales más frecuentemente que las recurrencias locales. Es importante mencionar que a diferencia de lo reportado en otras series, la mortalidad por cáncer de mama triple negativo en nuestra población de estudio es menor ya que se documentó en solo 4 pacientes (3.9 %), reportándose más el abandono del tratamiento en 20 pacientes (19.2%) debido a cambios de Hospital para continuar su manejo u otras opciones de tratamiento para su padecimiento (medicina alternativa) lo que podría enmascarar el dato objetivo de mortalidad hasta la fecha de cierre del estudio.

La mitad de las pacientes del estudio (52 pacientes, 50 %) se encuentran actualmente en vigilancia, en un mayor porcentaje (62.1 %) a pacientes del grupo que no recibió quimioterapia con Carboplatino, en comparación con un 50 % de pacientes del grupo que si recibieron este medicamento, lo que varía a lo reportado en la literatura mundial sobre el intervalo libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo en donde se ha visto es mayor cuando se da quimioterapia con Carboplatino; consideramos esto no sucede en las pacientes de nuestro estudio debido a que la muestra del grupo que no recibe este fármaco es mucho menor respecto a las pacientes que si lo recibieron.

De las 52 pacientes en vigilancia encontramos que 32 (61.5%) alcanzaron respuesta patológicas completas con el tratamiento neoadyuvante recibido, en donde 24 de ellas (75 %) recibieron el Carboplatino y las 8 restantes (25 %) no, lo que aparentemente demuestra que tiende a irles mejor a las pacientes cuando reciben quimioterapia neoadyuvante con Carboplatino; lo que está en relación a lo referido en estudios realizados en otros países (como Alemania) en los que se ha demostrado el beneficio en respuestas patológicas completas, intervalo libre de enfermedad y sobre vida global cuando añadimos al taxano Carboplatino como tratamiento neoadyuvante, aunque en nuestro estudio no tuvo significancia

estadística ($p = 0.8$) posiblemente debido a que el grupo de pacientes que no recibió Carboplatino es menor que el grupo que si lo recibió.

Al analizar el intervalo libre de enfermedad y la sobrevida global por grupo según el tipo de tratamiento neoadyuvante recibido (con Carboplatino y sin Carboplatino) en el seguimiento llevado hasta este momento, encontramos que tiende a irles mejor a las pacientes que no recibieron el Carboplatino, aunque esto no es significativo posiblemente debido al corto tiempo de vigilancia que tenemos hasta ahora, por lo cual consideramos necesitaríamos brindar más seguimiento a todas para evaluar estos aspectos y la significancia estadística del tratamiento con Carboplatino.

CONCLUSIONES.

1. El cáncer de mama triple negativo continua siendo un grupo de tumores agresivos, que se caracteriza por presentarse más frecuentemente a edades más tempranas, en nuestra población las edades más frecuentes de presentación fue entre los 31 y 60 años.
2. El antecedente heredofamiliar de cáncer estaba ausente en la mayoría de las pacientes del estudio, 13 de todas tenían historia familiar de cáncer de mama, y un menor número de pacientes, antecedentes familiares de cáncer de colon y cáncer gástrico en 1ª línea.
3. En nuestro estudio la histología de presentación más frecuente fue el tipo ductal, de grado histológico III y con un alto índice de proliferación celular (Ki 67 >20%)
4. El esquema de quimioterapia neoadyuvante con Carboplatino (A.C...Taxano/Carboplatino) fue el recibido en el mayor número de las pacientes del estudio.
5. La mitad de las pacientes del estudio se encuentran actualmente en vigilancia, la mortalidad por cáncer encontrada es baja aunque no es un dato objetivo debido a que se reporta un mayor número de pacientes que abandonaron el tratamiento por razones no médicas.
6. Existe una mayor tasa de respuesta patológica completa en las pacientes que recibieron Carboplatino en su esquema de tratamiento, aunque en SLE y SG tiende a irles mejor hasta ahora a las pacientes que no recibieron este fármaco, lo que no es significativo por la muestra inferior en el grupo de pacientes que no recibió el Carboplatino y al corto tiempo de seguimiento que llevan hasta ahora en general.

BIBLIOGRAFIA.

1. Andre Vesalio (1514-1564) De Humani Corporis Fábrica de 1543. Historia Universal de la Medicina. Tomo IV. Medicina Moderna.
2. Beasted J H, Editor. The Edwin Smith Surgical Papyrus. Chicago II. The University of Chicago Press: 1930 Special Edition 1984.
3. Bonnier P, Romain S, Charpin C et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. Int J Cancer 1995; 62:138-144.
4. Cotlar M. Alvin, Dubose J. Joseph, Rose D. Michel. Current Surgery 2003;60:329-33
5. De Moulin D.A. Short history of breast cancer. Boston Martinus Nijhoff 1983p, 1-107.
6. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. RHNM 2003
7. Guías NCCN 2015
8. Halsted W. The results of operations for care of cancer of the breast performed of John Hopkins Hospital. John Hopkins Hosp Bull 1894;4-497.
9. J. Jouanna: Corpus Hippocraticum. The Johns Hopkins Press, Baltimore 1999.
10. Le Dran HF. Memoires avec un précis de plusieurs observations sur le cancer. Memories de l'academieroyale de chirurgie 1757;3:1-54.8.
11. Leonardo da Vinci (1452-1519) L'artiste at la savant. Paris 1892. Historia Universal de la Medicina. Tomo IV. Medicina moderna.
12. William Stewart Halsted M.D. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. Ann Surg Vol XLVI July 1907, No. 1.
13. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th Edition.
14. Herrera Gómez Ángel, Granados García Martin; Manual de Oncología , procedimientos médico-quirúrgicos, 5ª edición.

-
15. Martin D. Abeloff. Clinical Oncology, Fourth edition.
 16. AJCC, Cancer staging Handbook, seventh edition.
 17. Pulido Palafox Adriana. Cáncer de mama triple negativo: prevalencia, características clínicas, histopatológicas y de inmunohistoquímica en el Hospital Español de México. Revisión de 5 años y comparación de la literatura. Mayo 2013.
 18. Olaya E. Cáncer de mama triple negativo, estado actual. Revista de especialidades Médico-Quirúrgicas, 2010, 15(4) 228-36.
 19. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:10869-10874.
 20. Seal MD, Chia SK. What is the difference between triple negative and basal breast cancers? Cancer J 2010;16:12-16.
 21. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747.
 22. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. Pathology 2009;41:40-47.
 23. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol 2009;27:1160-1167.
 24. Gluzi O, Gottschalk N, Pusztai L, Harbeck N. Triple-negative breast cancer-current status and future directions. Review. Ann Oncol 2009;20:1913-1927.
 25. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene expression-based predictors for breast cancer. N Engl J Med 2006;355:560-569.
 26. 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.
 27. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res 2005;11:5678-5685.

-
28. Calza S, Hall P, Auer G, et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res* 2006;8:R34.
 29. Rakha E, El-Sayed M, Green A, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109:25-32.
 30. Tischkowitz M, Brunet J-S, Begin L, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:134.
 31. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, et al. Triple negative breast cancer: distinguishing between basal and non basal subtypes. *Clin Cancer Res* 2009;15:2302.
 32. Korsching E, Packeisen J, Agelopoulos K, et al. Cytogenetical alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrating a new model of breast differentiation into cytogenetic pathways of breast carcinogenesis. *Lab Invest* 2002;82:1525.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2005;19:264.
 37. Stark A, Kapke A, Schultz D, et al. Advanced stages and poorly differentiated carcinoma only in white women: findings from a prospective cohort study of African-American and White-American women. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:405-414.

-
38. Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:123-139.
 39. Bauer KR, Brown M, Cress RD, 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* 2007;109:1721-1728.
 40. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009;9:86.
 41. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, et al. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1659-1668.
 42. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect of BRCA tumours. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:388-393.
 43. Kandioler-Eckersberger D, Ludwig C, Rudas M, et al. TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000;6:50-56.
 44. Moynahan ME, Cui TY, Jasin M. Homology-directed DNA repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brca1 mutation. *Cancer Res* 2001;61:4842-4850.
 45. Bhattacharyya A, Ear US, Koller BH, et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J Biol Chem* 2000;275:23899-23903.
 46. Chappuis PO, Goffin J, Wong N, et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J Med Genet* 2002; 39:608-610.
 47. Delaloge S. BRCA1-linked breast cancer (BC) is highly more chemosensitive than its BRCA2-linked or sporadic counterparts (abstract). *Ann Oncology* 2002;13(Suppl 5):34.

-
48. Decatris MP, Sundar S, O'Byrne KJ. Platinum-based chemotherapy in metastatic breast cancer: the Leicester (UK) experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:249–257.
 49. Gluz O, Nitz UA, Harbeck N, et al. Triple-negative high-risk breast cancer derives particular benefit from dose intensification of adjuvant chemotherapy: results of WSG AM-01 trial. *Ann Oncol* 2008;19:861-870.
 50. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
 51. Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol* 2006;33:369-385.
 52. Corkery B, Crown J, Clynes M, et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:862-867.
 53. Sartor C, Zhou H, Perou C, et al. Basal-like breast tumor derived cell lines are growth inhibited and radiosensitized by epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:(Abstr 311).
 54. Sarrio D, Rodriguez-Pinilla SM, Hardisson D, et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res* 2008;68:989-997.
 55. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917.
 56. Linderholm BK, Klintman M, Grabau D, et al. Significantly higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival after recurrences in premenopausal node negative patients with triple negative breast cancer. *Cancer Res* 2009;69:(Abstr 1077).

-
57. Ryden L, Ferno M, Stal O, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 is a significant negative prognostic biomarker in triple-negative breast cancer: results from a controlled randomised trial of premenopausal breast cancer. *Cancer Res* 2009;69:(Abstr 1087).
 58. Robles S, Galani E. El cáncer de mama en América latina y el Caribe. *Rev Panam salud pública*, 2012, 12:141-3.
 59. Diccionario Ginecológico. Ed. Panamericana. Madrid 2010.
 60. Chae B, Seon 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.
 61. 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.
 62. 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 cancer. *Cancer biology & therapy*. 2010. 10(2) 135-43.
 63. 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.
 64. Unhlehopp M.B. HER 2 in breast cancer. What does it mean. 2002. <http://www.Medscape.com/Medscape/treatmentupdate/2000/tu02/public/toct u02.html>.
 65. Rhee J, Oh S. Does triple negative breast cancer (TNBC) have distinct clinic pathologic characteristics and prognostic significance? *Journal of clinical oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007; 25(18) 21-88.
 66. Gerson R, Alban L. Time of recurrence and survival in triple negative early stage breast cancer. *Journal of clinical Oncology*, 2007 (18s) 21151.

-
67. Naish S, Familo A. Handbook: immunohistochemical Staining Methods. Dako corporation, 1989; 1 (1) 109-23.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Perou C, Eisen M, Van de Rijn M. molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406 (6797)747-52.
72. Yoon S, Eun J, Hyung 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.
73. Geisler S, Aas T, Johnsen H, Fluge O, Haugen D. Influence of TP53 gene alteration and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 2505-12.
74. O'Shaughnessy J, Pippen J. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple negative breast cancer. *N Eng J Med* 2011 Jan 20; 364(3): 205-14.

ANEXOS



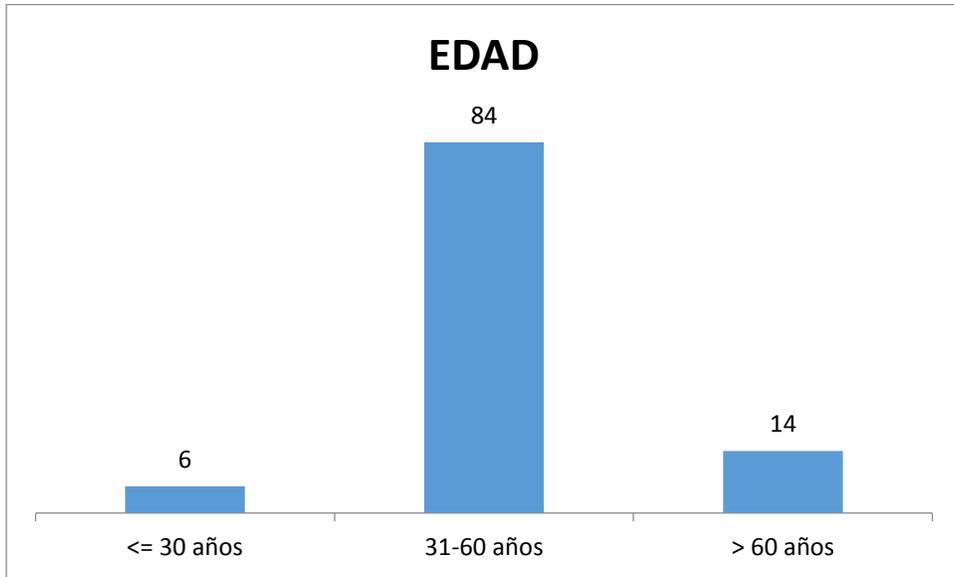


Figura 1: Frecuencia de edad de pacientes con C.M.T.N.

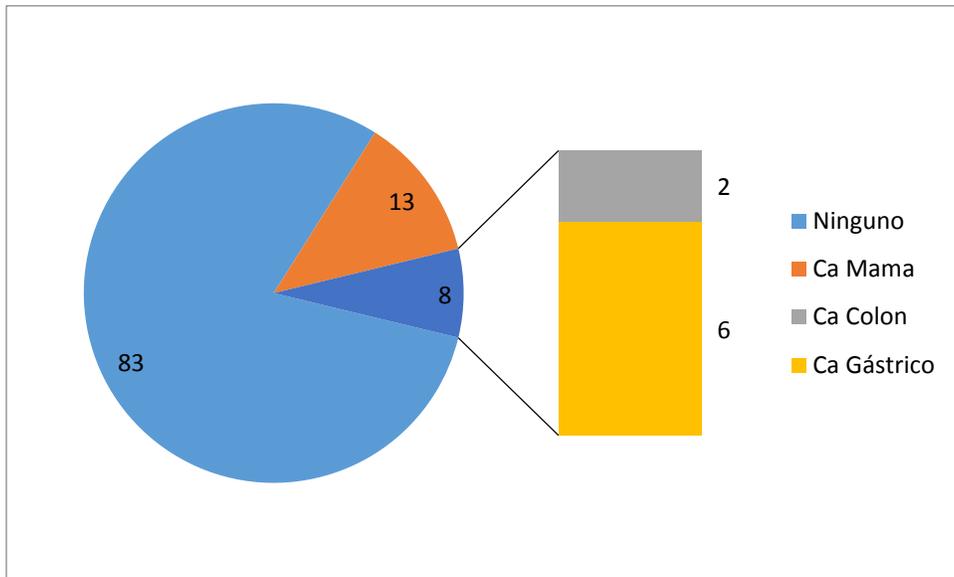


Figura 2: Antecedentes heredofamiliares oncológicos en pacientes con C.M.T.N.

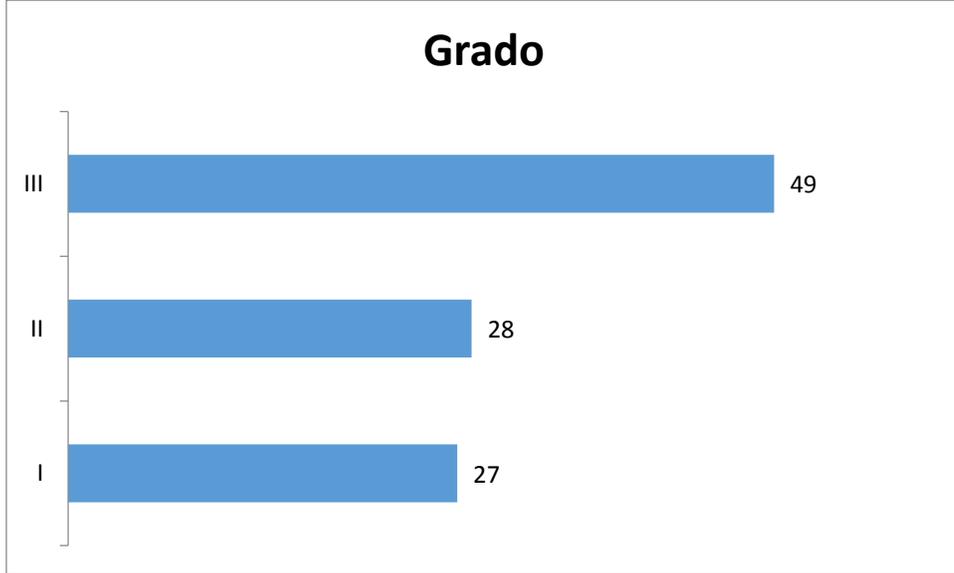


Figura 3: Grado tumoral en pacientes con C.M.T.N.

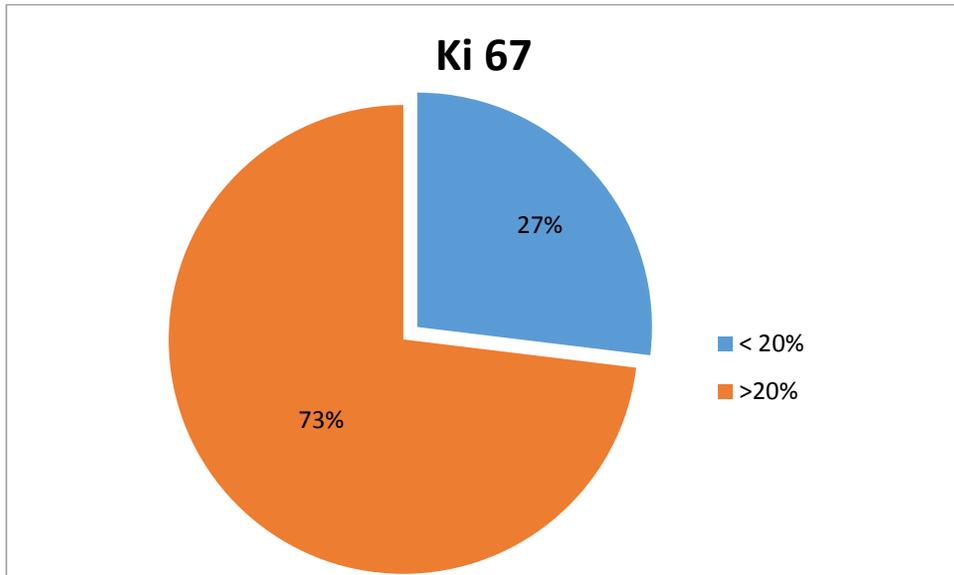


Figura 4: Ki 67 reportado en pacientes con C.M.T.N.

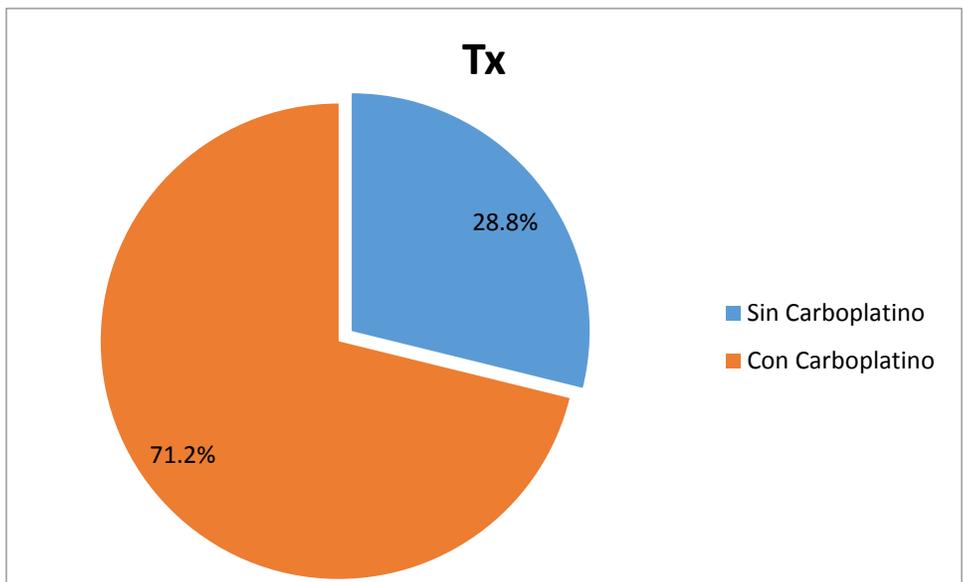


Figura 5: Tratamiento neoadyuvante recibido en pacientes con C.M.T.N.

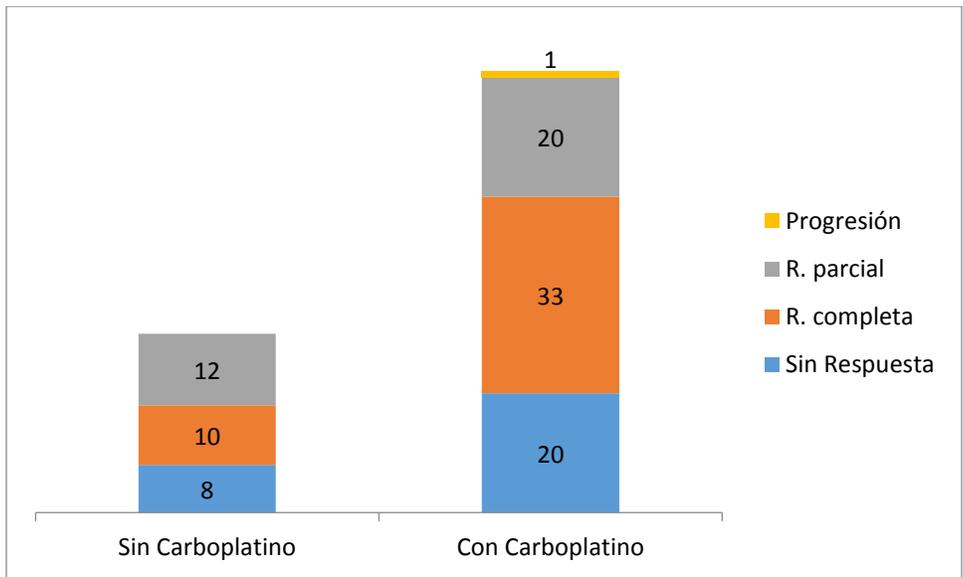


Figura 6: Relación de RPC y esquema de QT neoadyuvante recibida.

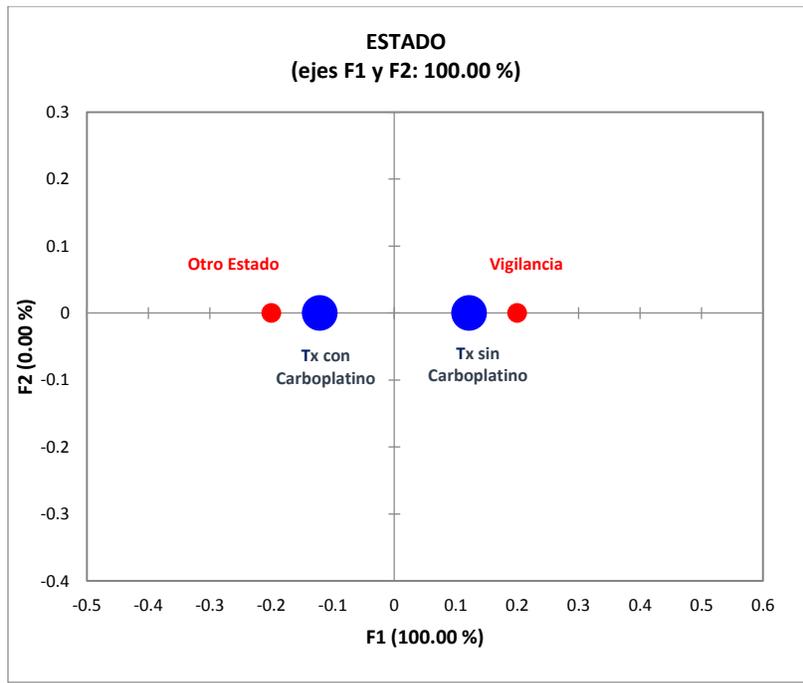


Figura 7: Relación del estado vigilancia con tratamiento recibido.

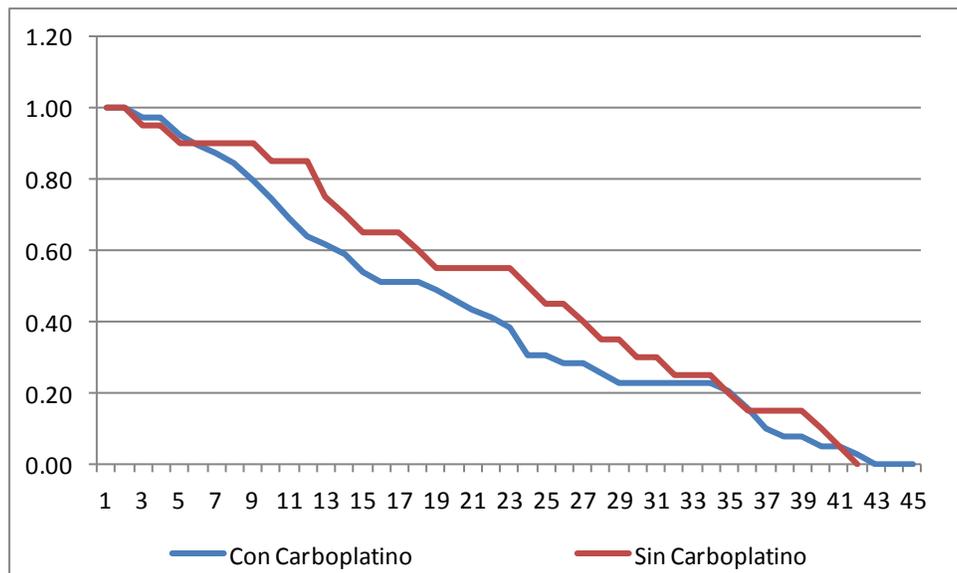


Figura 8: Relación de ILR y tipo de QT neoadyuvante recibida.

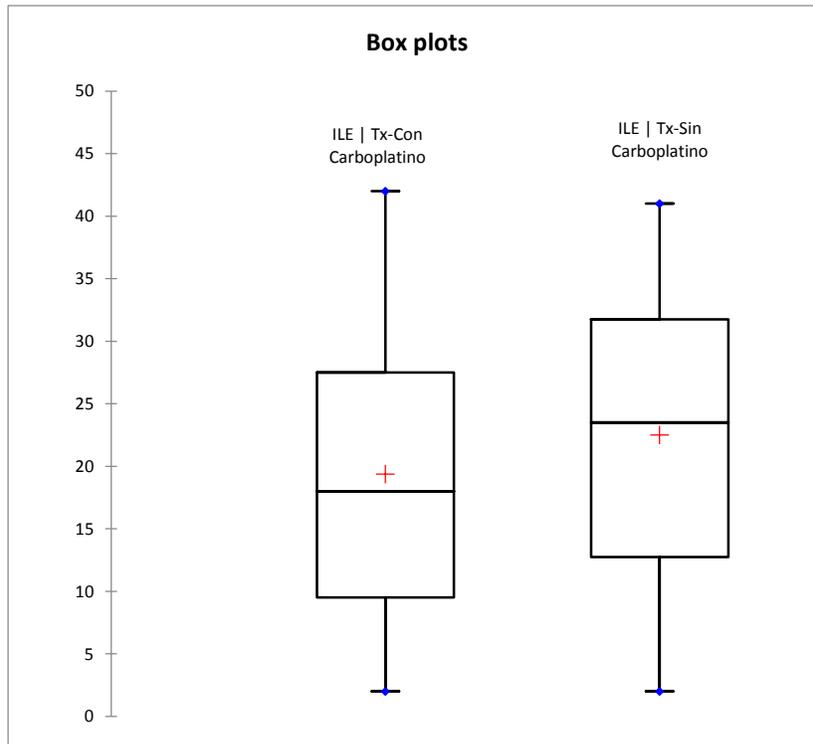


Figura 9: Relación de ILE y tipo de tratamiento de QT neoadyuvante recibido.

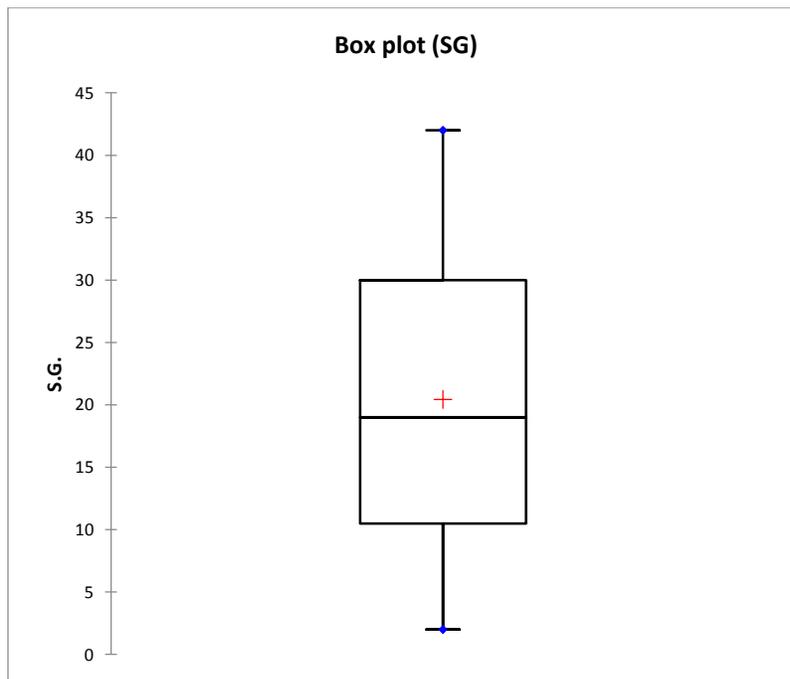


Figura 10: Sobrevida global en las pacientes del estudio.