



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
PACIENTES PRE Y POSTMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE
MAMA TRIPLE NEGATIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**

**PRESENTADA POR
SILVIA NECIOSUP DELGADO**

TESIS PARA OPTAR GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN MEDICINA

LIMA – PERÚ

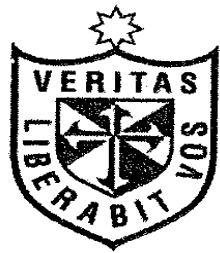
2013



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
PACIENTES PRE Y POSTMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE
MAMA TRIPLE NEGATIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**

TESIS

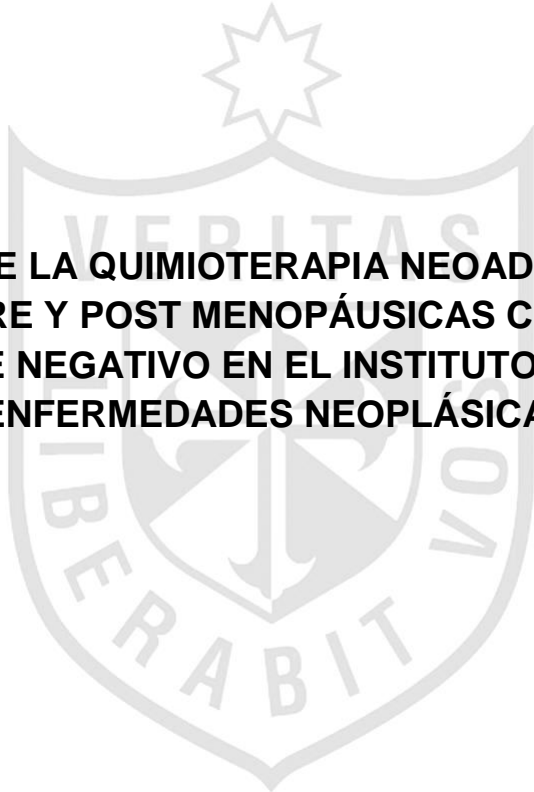
PARA OPTAR GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN MEDICINA

PRESENTADA POR

SILVIA NECIOSUP DELGADO

LIMA-PERÚ

2013



**EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
PACIENTES PRE Y POST MENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE
MAMA TRIPLE NEGATIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**

Asesor

Henry Leónidas Gómez Moreno

Médico oncólogo

Miembros del Jurado

Dr. José Huapaya Yaya

Director del Departamento de Ciencias Básicas de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres.

Dr. Benjamín Castañeda Castañeda

Director del Departamento de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres.

Dr. Milko Garcés Castre

Cirujano oncólogo de Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Agradecimientos

A Dios, a mi maestro Dr. Henry Gómez M., a mi esposo e hijos, y a la prestigiosa institución donde laboro, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	1
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	48
CONCLUSIONES.....	53
RECOMENDACIONES.....	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1. Factores de riesgo para CMTN.....	13
Tabla N° 2. Procedencia de las pacientes.....	28
Tabla N° 3. Características demográficas de pacientes con cáncer de mama triple negativo sometido a quimioterapia neoadyuvante.....	29
Tabla N° 3. Características demográficas de pacientes con cáncer de mama triple negativo sometido a quimioterapia neoadyuvante (continuación).....	30
Tabla N° 4. Características clínico patológicas de pacientes con cáncer de mama triple negativo sometido a quimioterapia neoadyuvante	31
Tabla N° 5. Asociación entre las variables clínico patológicas con el estado menopáusico en pacientes con cáncer de mama triple negativo sometido a quimioterapia neoadyuvante.....	32
Tabla N° 5. Asociación entre las variables clínico patológicas con el estado menopáusico en pacientes con cáncer de mama triple negativo sometido a quimioterapia neoadyuvante (continuación).....	33
Tabla N° 6. Características de tratamiento en la cohorte evaluada.....	34
Tabla N° 7. Esquemas de quimioterapia y tratamiento neoadyuvante por estado menopáusico.....	35
Tabla N° 8. Respuesta al tratamiento neoadyuvante de acuerdo al estado menopáusico en pacientes con cáncer de mama triple negativo sometido a quimioterapia neoadyuvante	36
Tabla N° 9. Análisis de la respuesta clínica a la QT neoadyuvante según el estado menopáusica.....	37

Tabla N° 10. Respuesta patológica de acuerdo al estado menopáusico (Análisis de pacientes sometidos a cirugía curativa).....	37
Tabla N° 11. Asociación de variables clínico patológicas con la respuesta patológica en premenopáusicas.....	38
Tabla N° 12. Asociación de variables clínico patológicas con la respuesta patológica en postmenopáusicas.....	39
Tabla N° 13. Análisis univariado y multivariado de las variables clínico patológicas que influyen en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años	42
Tabla N° 13. Análisis univariado y multivariado de las variables clínico patológicas que influyen en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (continuación)...	43
Tabla N° 14. Análisis univariado y multivariado de las variables clínico patológicas que influyen en la sobrevida global a 5 años.....	46
Tabla N° 14. Análisis univariado y multivariado de las variables clínico patológicas que influyen en la sobrevida global a 5 años (continuación).....	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1.		
Supervivencia libre de enfermedad de todas las pacientes		40
Figura N° 2.		
Supervivencia libre de enfermedad según el estado menopáusico		41
Figura N° 3		
Supervivencia global de todas las pacientes		44
Figura N° 4		
Supervivencia global según el estado menopáusico		45

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en mujeres pre y postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado con fenotipo triple negativo, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, durante el periodo 2002-2008.

Material y método: Estudio longitudinal, descriptivo, observacional de tipo retrospectivo. Se recolectó información clínica, patológica y de seguimiento de mujeres con cáncer de mama triple negativa, diagnosticada y tratada en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en el periodo 2002-2008. Se usaron la prueba de Chi-cuadrado para determinar asociación entre el estado menopáusico y/o la respuesta patológica con las variables categóricas; y el test de ANOVA, con variables continuas. El cálculo de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de la supervivencia global (SG) fue realizado con el método de Kaplan-Meier. Se usó el test de Logrank como método de inferencia estadística cuando se estratificaron a las pacientes según variables clinicopatológicas. Se realizó el análisis multivariado con la Regresión de Cox, y los Hazard Ratio (HR) fueron calculados. Un $p < 0.05$ indicó significancia estadística.

Resultados: Doscientos treinta y un pacientes cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en el estudio. El promedio de edad fue de 45,6 años, 132 (57,1 %) pacientes fueron premenopáusicas y 99 (42,9 %), postmenopáusicas. En 19 pacientes (8,2 %) se observó respuesta completa;| en

111 (48,1 %), respuesta parcial; en 36 (15,6 %), enfermedad estable; y en 65 (28,1 %), progresión de la enfermedad. Las variables asociadas con el estado menopáusico fueron la talla ($p=0.003$), el estadio T clínico ($p=0.006$) y estadio clínico ($p=0.008$). No se encontró asociación entre el estado premenopáusico y la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante ($p=0.483$) ni entre las variables clinicopatológicas y la respuesta patológica. La mediana de SLE para todas las pacientes fue de 2.64 años. No se encontró diferencia entre el estado menopáusico y la SLE ($p=0.980$). El análisis multivariado determinó que las variables influyentes en la SLE fueron la respuesta patológica (HR=1.29 para pacientes con enfermedad residual comparado con aquellos que presentaron respuesta patológica completa; $p=0.036$) y el grado histológico (HR=0.464 para el grado III comparado con grados I-II). La mediana de SG fue de 2.29 años. No se observó diferencias según el estado menopáusico ($p=0,737$). El análisis multivariado determinó que la respuesta patológica fue la única variable influyente en la SG a cinco años (HR=3.28 para pacientes con enfermedad residual en relación a pacientes que obtuvieron respuesta patológica completa).

Conclusión: El estado menopáusico no influye en la respuesta a la quimioterapia en los tumores de mama triple negativo. En la cohorte evaluada, los factores pronósticos identificados para la SLE fueron el grado tumoral y la respuesta patológica; mientras que para la SG, solo la respuesta patológica fue significativa.

ABSTRACT

Objective: To determine the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in pre and post-menopausal women with diagnosis of locally advanced breast cancer with triple negative phenotype in the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas during the period 2002-2008.

Materials and Methods: Longitudinal, observational and retrospective study. Was collected clinicopathological and follow-up information of women with triple negative breast cancer diagnosed and treated at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas in the period 2000-2008. The Chi square test was used to determine association between menopausal status or pathological response with categorical variables and the ANOVA test with continuous variables. The calculation of Disease Free Survival (DFS) or Overall Survival (OS) was done with the Kaplan-Meier method. The Logrank test was used as statistic inference method when patients were stratified according clinicopathological variables. The multivariate analysis was done with the Cox Regression and Hazard Ratios (HR) calculated. A $p < 0.05$ indicate statistical significance.

Results: Two hundred and thirty one patients met eligibility criteria and were included in the study. The mean of age was 45.6 years; 132 (57.1 %) patients were premenopausal and 99 (42.9 %) postmenopausal. In 19 (8.2 %) patients was observed complete response, in 11 (48.1 %) partial response, in 36 (15.6 %) stable disease and in 65 (15.6 %) progressive disease. Variables associated to menopausal status were size ($p=0.003$), T-clinical stage ($p=0.006$) and clinical

stage ($p=0.008$). Was observed not association between menopausal status and response to neoadjuvant therapy ($p=0.483$) or between clinicopathological variables and response to neoadjuvant therapy. Median DFS for all patients was 2.64 years. There was not difference between menopausal stats and DFS ($p=0.980$). The multivariate analysis determine that influent variables in DFS were the pathologic response (HR=1.29 to patients with residual disease compare to complete response; $p=0.036$) and histologic grade (HR=0.464 to grade III compared to grades I-II). Median of OS was 2.29 years. There was not observed differences according to menopausal status ($p=0,737$). The multivariate analysis determine that pathologic response was the only influent variable in the 5 years-OS (HR=3.28 to patients with residual disease compared to pathologic response).

Conclusion: Menopausal status does not influence in the response to chemotherapy in triple negative breast cancers. In the evaluated cohort, prognostic factors identified to DFS were histologic grade and pathologic response while to OS, only the pathologic response was significant.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama triple negativo se caracteriza por la falta de expresión de receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) y de la proteína de membrana her2/neu (C-erb B2).

Representa aproximadamente 15% de todos los tipos de cáncer mamario en diversos estudios retrospectivos y parecerían ser más frecuentes en mujeres premenopáusicas jóvenes, latinoamericanas y en mujeres de raza negra. (1)

Un registro poblacional de cáncer en California identificó 6370 pacientes con cáncer mamario triple negativo diagnosticadas entre 1999 y 2003 y comparó datos clínicos y evolutivos con el resto de las pacientes (n=44704). Las pacientes con cáncer mamario triple negativo tenían más probabilidades de tener edad <40, y ser hispanas o negras.

El 16,3 % de los casos se ubicó en la categoría de triple negativo. La mayoría de estos tumores tenían grado histológico 3 y eran de tipo ductal “no especificado”.

Los triple negativos se asociaron con mayor tamaño tumoral, peor índice pronóstico de Nottingham y márgenes quirúrgicos cercanos; además de mayor tasa de recaída, metástasis, por lo tanto, peor pronóstico.

Se establecieron asociaciones entre expresión positiva de citoqueratinas basales (lo que configura un “fenotipo basal”), P-cadherina, p53 y EGFR. Debido a la ausencia de evaluaciones patológicas específicas, este subgrupo de pacientes

suele recibir terapia estándar y presentar una alta tasa de recaída local y sistémica. (2)

Un análisis retrospectivo de 117 pacientes con cáncer mamario precoz, triple negativo, sometidas a manejo conservador (cirugía conservadora seguida de radioterapia), identificadas en una base de datos de 482 pacientes, mostró una mayor tendencia a la recaída locorregional y metastásica que los otros subtipos, en cinco años de seguimiento; la tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia fue de 67 % vs 82 % para el grupo restante. El subtipo triple negativo fue un factor predictivo independiente para metástasis a distancia (HR: 2.14) y muerte por cáncer (HR: 1.79), pero no ha demostrado diferencia en la tasa de control local (83 % vs 83 %) (3).

En la población peruana, el 30 a 35 % del cáncer de mama corresponde al subtipo triple negativo, y la mayor frecuencia de presentación es en mujeres premenopáusicas; se desconocen las causas de la alta incidencia en este grupo poblacional. Por otro lado, se ha identificado que en mujeres postmenopáusicas la supervivencia es similar a los cánceres de mama hormonosensibles. (4)

Múltiples bases de datos han reportado en forma independiente que el cáncer de mama triple negativo tiene mal pronóstico (5,6); sin embargo, aún no queda claro si esto corresponde a la existencia de pocas opciones terapéuticas o a su comportamiento biológico agresivo.

Este tipo de neoplasia no es tratable con algunas terapias disponibles tales como hormonoterapia y agentes monoclonales como trastuzumab, por lo que el oncólogo solamente puede usar quimioterapia en el manejo sistémico de estos tumores. No hay una recomendación de terapia sistémica específica.

Es importante señalar que la incidencia de este tipo de neoplasia continúa en incremento, principalmente en mujeres premenopáusicas; asimismo, hoy no contamos con un registro que diferencie las características de esta enfermedad entre ambos grupos.

El subgrupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo está determinado por elementos biológicos y moleculares que sugieren mayor agresividad tumoral. Al haberse definido el subgrupo a base de resultados negativos en el perfil de inmunomarcación (y/o por FISH/CISH), existe la posibilidad de ulteriores subdivisiones, particularmente tumores portadores de mutaciones, lo que justificaría la pobre respuesta a las terapia sistémica.

La alta frecuencia del grado histológico alto (indiferenciado), así como la imposibilidad de utilizar hormonoterapia o terapia biológica como el trastuzumab, implica que estas pacientes deben derivar el mayor beneficio posible de las medidas locales de tratamiento y de la quimioterapia sistémica. Aún no hay datos suficientemente sólidos para evaluar un esquema de quimioterapia adyuvante sobre todo en el estadio clínico temprano o precoz.

El propio perfil biológico molecular de estos tumores está siendo utilizado como guía para el desarrollo de nuevas terapias y nos orientan a diferenciar grupos

poblacionales según edad y raza. Se describe que en las pacientes afroamericanas la tasa de incidencia es 23 a 28 %. (7)

Los estudios han demostrado diferencias entre mujeres pre y postmenopáusicas; más aún, estos grupos se han diferenciado basándose en las características epidemiológicas, patológicas, respuestas al tratamiento y supervivencia (8). El pico de recurrencia de enfermedad se observa en los primeros tres años y la mayoría de muertes ocurre en los primeros 5 años. (9)

Nuestro país tiene una de las más altas tasas de incidencia y mortalidad de este fenotipo de cáncer de mama. Se cree que los esquemas de tratamiento deben ser individualizados.

El cáncer de mama triple negativo corresponde al 11% de todos los cánceres; los tratamientos basados en antraciclinas y taxanos disminuyen la tasa de recurrencia y mortalidad; sin embargo, el pobre pronóstico determinado por la edad, grado histológico, compromiso ganglionar, tamaño tumoral y enfermedad a distancia, transforman a esta patología en altamente agresiva. (10)

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas no existe un sistema que registre las características de esta patología, lo que genera controversias en las respuestas al tratamiento y supervivencia global entre mujeres pre y postmenopáusicas.

Bauer y *et al*, reportan que los tumores diagnosticados en etapa posterior eran más agresivos y daban menor supervivencia. Además, las mujeres hispanas de raza negra con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo en estado

avanzado tuvo el índice más bajo de supervivencia en comparación con otros grupos. (11)

Según Glass y cols., la implementación de la evaluación por mamografía, la mejoría del tratamiento sistémico adyuvante y la disminución en el uso de terapia de reemplazo hormonal, han resultado en una disminución en la incidencia del cáncer de mama y particularmente en el índice de la mortalidad en los países desarrollados en los pasados 5 años (12); a nivel mundial, sin embargo, la incidencia de cáncer de mama sigue en incremento.

En nuestro país, el cáncer de mama es la principal neoplasia en mujeres; se detectan 1000 a 1300 casos anualmente y la pirámide etaria cada vez se invierte. Vallejos y cols, en el estudio titulado Breast cancer molecular subtypes: clinicopathologic features and 5 years-survival analysis in Peruvian patients, demostraron que el Cáncer de mama triple negativo se presenta con gran frecuencia en mujeres jóvenes, son de curso agresivo y resistentes a la quimioterapia. (5). Así mismo, el conocimiento del fenotipo molecular son una ayuda para la definición del tratamiento y evaluación pronóstica de los pacientes.

Los datos de GLOBOCAN de la Agencia Internacional de Investigación de cáncer, dependiente de la Organización Mundial de la Salud, publicados por el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú, indican que en el Perú, la incidencia y mortalidad por cáncer de mama (ajustada a la edad) es de 34 y 10.8 por 100000 habitantes, respectivamente (13).

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que presenta subgrupos, con diferencias sustanciales con respecto al comportamiento biológico, y requiere distintas intervenciones terapéuticas. Los receptores hormonales esteroideos (RH) tales como el receptor de estrógeno (ER) y el receptor de progesterona (RPg), en conjunto con el receptor ErbB-2 (HER-2) son determinantes críticos para clasificar estos subtipos de cáncer de mama (CM). Si bien se cree que la expresión de RH indica un buen pronóstico, la expresión de HER-2 ha sido considerada como un factor de pronóstico desfavorable hasta hace unos años, como lo describe Shackleton *et al.* (14)

Sin embargo, desde la introducción del anticuerpo monoclonal Trastuzumab y las nuevas moléculas como inhibidores tirosina kinasa como Lapatinib, la expresión de HER-2 se percibe como un predictivo favorable en lugar de un factor pronóstico negativo, según reporte de Gómez *y cols* y Romond *et al.* (15) 16)

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se caracteriza por carecer de la expresión de ER y PR, así como de HER-2. Hasta la fecha, la quimioterapia sigue siendo la única opción terapéutica posible como tratamiento adyuvante o metastásico. Un análisis reciente indica que CMTN tiene un perfil molecular distintivo en comparación con el cáncer de mama con receptores hormonales positivos, como lo demostró Nitz U. en un análisis retrospectivo. (8).

Sparano *y cols.*, investigaron los perfiles de expresión genética en 764 pacientes randomizados en el estudio E2197, los autores demostraron que 269 de 371 genes asociados con la actividad de la cinasa, la división celular, proliferación,

reparación del ADN intracelular, antiapoptosis y la regulación transcripcional fueron expresados diferencialmente entre ambos subtipos. (17)

De los tumores triple negativos, 80 a 90 % son de subtipo basal por micro arreglos. De acuerdo a lo investigado por Nielsen y cols, se identificó algunos factores de riesgo para desarrollar el subtipo basal. La mayoría de mujeres con mutación de BRCA1 generalmente desarrollan este subtipo. (18)

Carey y cols. , reportaron una incidencia de 20 % de este subtipo, y fue más frecuente encontrarlo en mujeres premenopáusicas afroamericanas (39%) comparadas con mujeres afroamericanas postmenopáusicas (14%) o mujeres de cualquier edad no afroamericanas (16%, $p=0.0001$). (19)

Foulkes WD y Brunet JS demostraron el pobre pronóstico de este subtipo. Las mujeres afroamericanas premenopáusicas tienen dos veces más riesgo de desarrollar este subtipo que cualquier otro grupo, esta alta proporción se vincula al pobre pronóstico que experimentan estas mujeres. (20)

Rouzier R y Perou CM determinaron que por ser triple negativo (RE, RP y HER2 negativos) no es susceptible a tratamientos blanco convencionales. Sin embargo, presentan alta sensibilidad a la quimioterapia. Respecto a las diferentes opciones terapéuticas dirigidas a blancos moleculares, algunos ensayos tempranos sugieren que este subtipo puede ser manejado con la manipulación del receptor del factor de crecimiento epidérmico. (21)

Este subtipo se ha asociado a mutación de BRCA1. Ribeiro y cols., en el 2005, demostraron que existen células luminales normales que expresan citoqueratinas 5/6, las cuales actúan como células madres. Estas células bajo transformación maligna originan el fenotipo basal del cáncer de mama. Bajo circunstancias normales, BRCA1 puede regular la proliferación de estas células; sin embargo, la baja regulación de BRCA1 podría estimular la expresión de p63, llevando a crecimiento anormal de estas células citoqueratinas 5/6 positivas. Estos tumores tienen la tendencia a ser muy agresivos, con mutación en p53 y de alto grado, como lo describen Ribeiro-Silva, y cols. (22)

Aun así, y sin importar que no se trate de un tumor totalmente quimiorresistente, el tratamiento de este fenotipo continúa siendo un gran reto para el oncólogo, como lo señala Liedtke y cols. (23)

Sandra A O'Tooley y cols afirma, que existe una necesidad clínica urgente de identificar nuevas dianas terapéuticas con el fin de mejorar las perspectivas de supervivencia en estos pacientes. Mediante el desarrollo de estudios preclínicos y ensayos clínicos tempranos, se puede estudiar dianas terapéuticas más prometedoras, utilizando nuevas tecnologías de secuenciación, así como a través de estudios de apoptosis, pruebas de que la señalización de las vías de desarrollo de Wnt / β -catenina, Notch que juegan un papel importante en la patogénesis y progresión de este tipo de cáncer. (24)

Definición de cáncer de mama triple negativo

El cáncer de mama, cada vez es más reconocido como una enfermedad heterogénea que presenta diferencias sustanciales con respecto al comportamiento biológico y que requiere distintas intervenciones terapéuticas.

Los receptores hormonales esteroides (HR) tales como el receptor de estrógeno (ER) y el receptor de progesterona (RPg) en conjunto con el receptor 2 del ErbB-2/factor de crecimiento epidermal humano (HER-2) son determinantes críticos de estos subtipos de CM. Si bien se cree que HR refleja un buen pronóstico, la expresión de HER-2 es vista como un factor pronóstico desfavorable. (11). Sin embargo, desde la introducción del anticuerpo monoclonal Trastuzumab como un acercamiento terapéutico potente en CM con HER-2 positivo, la expresión de HER-2 se percibe como un predictivo favorable en lugar de un factor pronóstico negativo. (15)

El cáncer de mama triple negativo se caracteriza por la falta de expresión de ER y PR, así como HER-2. Hasta la fecha, la quimioterapia sigue siendo la única opción terapéutica posible como tratamiento adyuvante o para enfermedad metastásica. Un análisis reciente indica que TNBC tiene un perfil molecular distintivo en comparación con CM con receptores hormonales positivos. Al investigar los perfiles de expresión genética en 764 pacientes randomizados en el estudio E2197, los autores demostraron que 269 de 371 genes asociados con la actividad de la cinasa, la división celular, proliferación, reparación del ADN intracelular, antiapoptosis y la regulación transcripcional fueron expresados diferencialmente entre ambos subtipos. (16)

Definición de cáncer de mama “Basal Like”

Pérou y cols. (25) han demostrado que el análisis de expresión genética tiene el potencial para capturar la heterogeneidad de la enfermedad y distinguir subclases de cáncer de mama únicamente sobre la base de las diferencias en su perfil de expresión genética. Demostraron que la expresión de ER y HER-2 representa dos principales factores determinantes de subgrupos moleculares de CM. Sorlie y cols. (10) fueron pioneros en establecer un sistema de clasificación distinguiendo cinco diferentes subgrupos moleculares de cáncer de mama. Los subtipos Luminal A y B fueron identificados por tener alta expresión de ER. Por el contrario, tres grupos se caracterizaron por la expresión baja de ER y se denominan como sigue:

- El cáncer de mama similar al basal (BLBC, basal Like Breast Cancer) está caracterizado por la falta de expresión de ER, PgR, HER-2 (ej. triple negatividad) así como expresión incrementada de citoqueratinas (CKs) basales (mioepiteliales) tales como CK5/6 y CK17,
- Cáncer de mama similares a erbB2/similares a HER-2 con alta expresión de genes asociados con amplificación erbB2, y
- Cáncer de mama similares al normal compartiendo características moleculares de tejido de mama normal. (26)
- Sin embargo, la información histológica, inmunohistoquímica y genómica aún se requieren para apoyar esta hipótesis.

El término ‘similar a’ CM (Basal Like breast cancer, BLBC) se debe a la semejanza de su patrón de expresión con las células basales/mioepiteliales normales de mama que comprenden CKs basales de alto peso molecular (CK5/6, CK14, CK17), vimentina, p-cadherina, α B cristalina, caveolinas 1 y 2, así como el

receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En consecuencia, se ha indicado que BLBCs surgen de la capa exterior (basal) de los conductos mamarios normales (ej., las células mioepiteliales) o, más exactamente, su origen en un precursor de células madre de células basales mioepiteliales. (11)

Por el contrario, los cánceres luminales pueden proceder de una célula precursor luminal más diferenciada. (27) Una serie de informes posteriores apoyan esta hipótesis:

- Incremento en la expresión de queratina 14 en contraste a la baja expresión de las características de queratina 18 son características de células que llevan el potencial de autorenovación y diferencian en las células luminales y mioepiteliales.
- BLBCs expresan comúnmente una 'marca embrionaria de células madre'.
- BLBCs expresan características bien definidas de la transición epitelial-mesenquimal, tales como la pérdida de características epiteliales y la adquisición de un fenotipo mesenquimal.
- BLBCs expresan frecuentemente en un fenotipo de CD44+/CD242 que ha sido asociado con un fenotipo de 'células madre' (26).

Asociación entre TNBC y BLBC

A pesar del entendimiento común de que BLBC conlleva características pronósticas desfavorables (y ,por lo tanto, clínicamente relevantes), ningún ensayo ampliamente aceptado y clínicamente útil (es decir, robusto, reproducible y estandarizado) está disponible actualmente para definir el estado de BLBC; y no hay una buena concordancia entre TNBC y BLBC, lo que demuestra que la

heterogeneidad dentro de los grupos definidos por uno de los métodos de clasificación anterior posee una dificultad importante para cada método.

Concordancia entre TNBC y el fenotipo BLBC

Varios estudios han demostrado que los tumores BL (basal like) no son necesariamente triple negativo (TN). Por ejemplo, hasta un 15-45% de BLBCs han demostrado que expresan ER, y 14 % de BLBCs expresan HER-2, indicando que no todos los BLBCs son TN sin importar el método de clasificación. (10) (11) Por el contrario, mientras que el 16-44% de los casos TN son negativos para todos los marcadores basales (CK5/6, CK14, EGFR) (18) (19), 7,3% de los no TNBCs si los expresan. En estudios posteriores se reportó que 71% de TNBCs fueron positivos para al menos un marcador basal (ej., CK5/6, CK17, CK14, EGFR). (28)

Rakha y cols., compararon la definición de TNBC con una definición basada en la expresión de genes más compleja que considera el estado de BL aplicando un conjunto de 500 genes a 172 casos de TNBC, 123 de los cuales fueron BL (71,5 %). Por el contrario, 160 tumores BL incluyeron 37 casos de no TNBC. (21) Un análisis retrospectivo en cáncer de mama de alto riesgo, corroboró estos resultados, en este estudio sólo el 33% de los 66 casos TNBCs fueron BL por k-agrupación de 24 perfiles de expresión de proteínas; 44 % de TNBCs eran totalmente negativos para todos los marcadores basales medidos (ej., EGFRr, CK5 y 17, vimentina, c-kit). (28)

Heterogeneidad dentro de TNBC y BLBC

Los esfuerzos científicos se han orientado a la identificación de marcadores (inmunohistoquímica) en relación al estado de TNBC hipotetizando que TNBC es una entidad heterogénea con BLBC y representa sólo un subtipo presumible.

Por ejemplo, la expresión de EGFR puede encontrarse entre el 57 % de BL, pero sólo el 8% de los casos no BLBC. (22) Nielsen y cols., indican un marcador llamado 'método de cinco marcadores' (TN y, o bien EGFR o CK5/6 positivo), que identificó BLBC basado en la expresión génica con una sensibilidad de 76 % y una especificidad de 100 %. (29) Por el contrario, sólo el 85% de los tumores TN fueron verdaderamente BL. Recientemente, en un análisis retrospectivo de 3744 casos, 17 % y 9 %, fueron clasificados como TN y BL (por el método de cinco marcadores). (29)

La evidencia reciente indica que varias vías divergentes pueden ser más activas en TNBC. Sparano y cols. (17), identificaron que la expresión de la proteína 7 unida al receptor del factor de crecimiento (un elemento clave en la señalización celular, la motilidad y la migración) fue menor entre TNBCs y se asoció significativamente con el resultado en el análisis multivariante, ej.

- Un BL basado en la expresión de genes versus un sub-tipo similar al normal (10), o
- Un marcador positivo basal basado en la inmunohistoquímica versus un subtipo de marcadores múltiples negativos.(30)

Mientras que el impacto predictivo de las medidas convencionales de ER, PGR y HER-2 en el ajuste clínico es relativamente claro, el significado clínico de la clase

molecular aún queda por determinar. TNBCs no BL pueden llevar a un pronóstico más favorable y una mayor sensibilidad a la quimioterapia (10)(28); sin embargo, hasta la fecha, no hay pruebas convincentes de que la estratificación en clases moleculares lleve a recomendaciones de tratamiento más apropiadas y, sin embargo se debe considerar para investigación.

Presentación histológica de BLBC/TNBC

Más del 90 % de BLBCs/TNBCs exhiben una histología ductal invasiva y grado histológico alto, presentan un índice mitótico alto, zonas necróticas centrales y bordes como una infiltración linfocítica visible. Las características adicionales de BLBC son elementos metaplásicos frecuentes y características medulares/medulares atípicas. (31) Los reportes recientes confirman que los tumores metaplásicos muy agresivos son BL por análisis de expresión. (32)

Epidemiología y factores de riesgo

Los factores de riesgo epidemiológico para TNBC comparados con no TNBC parecen diferir significativamente (Tabla N° 1). En general, la prevalencia de TNBC en cohortes grandes no seleccionadas de pacientes con cáncer de mama es 11–20 % mientras que en cohortes seleccionados de pacientes con BC avanzado o pacientes con etnicidad Afroamericana, TNBC puede diagnosticarse entre 23–28 % de todos los pacientes. La correlación cercana con la etnicidad afroamericana parece ser independiente de una frecuencia de obesidad en esta población o edad de pacientes. (8)

Patrones diagnósticos

Datos científicos señalan que la reducida incidencia de microcalcificaciones y carcinoma ductal peritumoral in situ (DCIS) representan típicas características mamográficas. La unifocalidad, el tipo tumoral, el margen definido de la masa, realce del borde, patrón persistente de realce, y una intensidad de señal intratumoral muy alta en imágenes de resonancia magnética de peso T2 son características típicas asociadas con CMTN. (33) Imágenes por resonancia magnética (MRI) tienen un potencial para predecir respuesta a quimioterapia neoadyuvante en CMTN. Además, tumores de mama TN muestran realce en la absorción de 2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxi-Dglucosa (FDG)] permitiendo la detección de TNBC con alta sensibilidad usando tomografías de emisión de FDG–positron (FDG–PET). (32)

Tabla N° 1. Factores de riesgo para CMTN

• Edad joven de alta paridad, falta de lactancia, uso de anticonceptivos orales (en mujeres < 40 años de edad)	(31)
• Edad joven (ej. < 50 años)	(32)
• Etnicidad Afro-Americana	(10)
• Etnicidad Hispánica	(33)
• Estado socioeconómico menor	(34)
• Incremento del peso corporal	(35)
• Síndrome metabólico (particularmente glucosa sanguínea alta, triglicéridos altos, o niveles de HDL bajos)	(36)

CMTN, cáncer de mama triple negativo, HDL, lipoproteína de alta densidad.

Respuesta en TNBC

Supervivencia: La mayoría de los estudios indican un impacto negativo en el fenotipo TN (en base a datos de miles de pacientes) o BL (definido por unos cuantos estudios moleculares) en el pronóstico de pacientes. (18) (33) En numerosos ensayos realizados al azar, los pacientes TN o tumores BL tratados por antraciclinas y taxanos experimentan una significativa decreciente supervivencia, comparados con pacientes con otros tipos de tumores. El efecto pronóstico de CMTN es independiente del grado histológico alto, compromiso ganglionar, tamaño del tumor y tratamiento. (9)(34)

La agresividad de CMTN está indicada por los siguientes hechos:

- El pico del riesgo de recurrencia ocurre dentro de los 3 años luego de iniciado el tratamiento y la mayoría de las muertes ocurren en los primeros 5 años. (35)
- Luego del diagnóstico de metástasis de la enfermedad se observa una significativa reducción de la supervivencia en BL y CMTN. Inversamente, el riesgo de recurrencias tardías (ej. más allá de los 5 años de diagnóstico) se reduce a un 50 % comparado con la enfermedad HR-positiva. Sin embargo, las diferencias entre CMTN y no CMTN referente a supervivencia general (OS, overall survival) desaparecen en 10 años de seguimiento. (19)

Cheang y cols., recientemente desarrollaron la hipótesis que el impacto negativo de TNBC en la supervivencia puede estar afectado solo por el subgrupo de tumores basales dentro de los CMTN. Usando el método de los cinco marcadores descrito anteriormente, los pacientes con BL y CMTN han reducido significativamente la OS entre BC y CMTN no-basal; entre los pacientes tratados

con quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas, la adición de marcadores basales permitió la identificación de un subgrupo con un aumento significativo del riesgo de recaída. (28)

Recurrencia local y locoregional: Aunque la asociación entre CMTN/BLBC y pronóstico desfavorable han sido claramente establecidas, el efecto en el riesgo de recurrencia local y a distancia, aún no están claras. Muchos estudios muestran que un aumento significativo en la tasa de metástasis visceral y metástasis de hueso, entre pacientes con CMTN comparados con no-CMTN. En el reporte más largo a la fecha, datos de 12 858 pacientes, indica que existe un riesgo incrementado para metástasis de cerebro, como primer sitio de recurrencia y un riesgo disminuido para recurrencia en hueso en pacientes con CMTN. (36) (37)

Incidencia en metástasis en el sistema nervioso central: Pacientes con CMTN comparados con otros subtipos experimentan un riesgo aumentado para metástasis en el sistema nervioso central de 6-46 %. Similarmente, en un estudio de 3193 pacientes, se ha reportado un significativo riesgo elevado de metástasis cerebral entre pacientes con CMTN y cáncer de mama subtipo HER-2-positivo comparado con otros fenotipos (HR=4.5, HR=4.9 para CMTN y HER-2+, respectivamente); el riesgo fue particularmente mayor en pacientes jóvenes con compromiso ganglionar: la incidencia entre pacientes <50 años de edad y nódulos positivos fue del 20.0 % para CMTN comparado con 4.8 % para HER-2 positivo. La supervivencia media acortada fue 3-5 meses versus 7-12 meses, respectivamente. (37) Estas metástasis como primer sitio de recaída a distancia puede ocurrir en 3.5-14% de pacientes con CMTN. Similarmente, la supervivencia

global es de 3 a 4 meses luego del diagnóstico de metástasis cerebral en presencia o ausencia de terapia sistémica. Recientemente, se ha formulado un nomograma para calcular la probabilidad de desarrollar metástasis cerebral, particularmente para pacientes con CMTN; las implicaciones clínicas aún no están claras. (38)

Aspectos clínicamente relevantes de la biología molecular de CMTN: mutación en BRCA y p53

BRCA1 juega un rol central en la reparación de las roturas del ADN de doble cadena; la falta de BRCA1 resulta en inestabilidad genómica, por ende, predispone al desarrollo de una enfermedad maligna. El fenotipo CMTN/BLBC está particularmente asociado a mutaciones en BRCA1. Similarmente, alrededor del 75 % del cáncer de mama relacionado con BRCA1 exhiben un fenotipo Basal Like por expresión génica en microarreglos o en inmunohistoquímica, particularmente entre pacientes más jóvenes y pacientes con historia familiar de cáncer de mama, quienes muy a menudo también presentan mutaciones en p53. Inversamente, en una cohorte no seleccionada de 177 pacientes con CMTN, el 11.3% tenían la mutaciones en BRCA1. Entre pacientes <40–50 años de edad, la incidencia de mutaciones en BRCA1 es aún más alta (11-29 %). (39)

En análisis basados en la expresión génica, todos los casos asociados a BRCA1 fueron perfilados dentro del subtipo BL, junto con esporádicos CMTN. Frecuentes aberraciones citogenéticas se encuentran entre los que tienen mutaciones de BRCA1 como delección de 5q, encontrado con frecuencia similar en esporádicos CMTN. (40)

El p53 es parte de un punto de revisión del ciclo celular (check point), exhibe una respuesta molecular al daño en el ADN ocasionado por la apoptosis. En muchos estudios, p53 está mutado en más del 82 % de BLBCs tanto en análisis de expresión de genes como de proteínas. Esto se refleja en el incremento de la inestabilidad genética, cambios citogenéticos específicos, y una mayor pérdida de heterocigosidad (LOH) en BLBC/CMTN. La ganancia de 6p21–p25 tanto como la pérdida de 5q11 son descubrimientos comunes entre BLBC, este último llevando varios genes de reparación de ADN y genes supresores. El espectro de mutaciones de p53 entre CMTN con BRCA1 mutado es distinto cuando ocurre en CMTN esporádicos. (41)

Algunos casos de CMTN esporádico también comparten características histológicas y biológicas con CM en portadores de mutaciones BRCA1 como necrosis central, infiltración linfocítica, inestabilidad genómica y pérdida en LOH. Además, la disfunción no-genética en BRCA1 puede ocurrir entre BLBCs esporádicos. Inversamente, una asociación significativa de casos con BRCA1 mutado con características moleculares típicas de TNBC, como expresión de EGFR/CK 5/6, negativo a ER/HER-2, y mutaciones en p53 han sido reportadas. (42)

Finalmente, aunque la mayoría de los CM en portadores de mutaciones BRCA1 tiene un fenotipo TN/BL, es importante reconocer que la mayoría de CMTN son en realidad esporádicos. Consecuentemente, Collins y cols., demostraron que los marcadores basales no predicen suficientemente mutaciones en BRCA1. (43)

Quimioterapia en BLBC/CMTN

Quimiosensibilidad y la paradoja de triple negativo: Muchos estudios han demostrado que CMTN/BLBC está asociado con una alta tasa de respuesta a quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante). Rouzier y cols., estratificaron 82 pacientes de acuerdo a la clasificación molecular desarrollada por Perou y cols.

En ambos tipos BL y HER-2, los autores muestran tasas de pCR (respuesta completa patológica) de 45 % a quimioterapia Paclitaxel/FAC neoadyuvante, comparado con sólo el 6 % de los subtipos luminal. (21) (40). Similar, Carey y cols., reportaron tasas de respuesta clínica y patológica para quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclina–ciclofosfamida (AC) siendo significativamente mayor en pacientes ER- y HER-2-negativo comparado con otros subtipos. A pesar de esto, los subtipos BL y HER-2-positivo/ER-negativo experimentan una reducción significativa de supervivencia libre de enfermedad (DFS) ($p=0.04$) y OS ($p=0.02$) comparado con pacientes con ER-positivo subtipo luminal. (9)

Esta observación subraya dos importantes temas. Primero, nuevas herramientas de diagnóstico necesitan ser desarrolladas para identificar a esos pacientes que no son sensibles a la quimioterapia y que necesitan opciones de tratamientos alternativos. Segundo, y consecuentemente, estos pacientes requieren el desarrollo de herramientas terapéuticas nuevas.

Quimiosensibilidad y grado de tumor en CMTN

Ha sido establecido recientemente un índice de multigenes representando un índice de correlación genómica de grado genómico (GGI) de tumores histológicos.

(54) Alto GGI es predecible de respuesta a la quimioterapia a lo largo de todos los cánceres de mama, pero ya que muchos de los CMTN tienen alto GGI, su valor predictivo dentro este subconjunto es limitado. También, un subgrupo de CMTN muestra resistencia a la quimioterapia que contiene taxano–antraciclina, a pesar de tener alto grado histológico; esto indica que algunos CMTN llevan características moleculares adicionales que disminuyen la quimiosensibilidad generalmente asociada a tumores de alto grado histológico. Por ello, hay datos que sustentan una presumible asociación entre la respuesta a la quimioterapia y la extensión de reacción inmune local dentro de los tumores triple negativos, indicando que los linfocitos tumorales y el nivel de apoptosis de células tumorales, pueden ser usados como marcadores predecibles de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. (44)

Estado de TN y BL como marcadores predictivos de sensibilidad a la quimioterapia

El ensayo I-SPY es un ensayo multicéntrico diseñado específicamente para identificar marcadores predictivos en ambos pCR y supervivencia entre mujeres con BC localmente avanzado y es el primer ensayo comparando el valor predictivo del estado de CMTN y BL. (42) Un análisis realizado por Esserman y cols., demostró que pacientes con CMTN al igual que con BLBC pueden tener tasas similarmente favorables de respuesta patológica de 33 % y 34 %, respectivamente.

La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante medida por dicotomización en enfermedades pCR/residuales (RD) o como puntaje de respuesta proveyeron de

significante información en el índice pronóstico entre pacientes con BLBC; pacientes con una respuesta excelente a la quimioterapia neoadyuvante tuvieron una supervivencia libre de recaída (SLR); pacientes con extensivo RD (RCB-III) murieron dentro de los 18 meses ($p < 0.0001$). (44) (45)

Mecanismos de resistencia

Factores de crecimiento como EGFR, c-kit, o el estado de mutación de p53 y muchos mecanismos proliferativos como proteínas cinasas activadas mitogénicamente (MAPK) y componentes de proteínas de las vías de cinasas extracelulares reguladas por vías de señalización intracelular (ERK), han sido indicadas como posibles determinantes de sensibilidad a la quimioterapia en CMTN (45)(46). Además, las proteínas de choque térmico tipo alfa B inducen el crecimiento celular independiente del factor de crecimiento epidermal, seguido del fenómeno de migración e invasión que consecutivamente activan la vía de MAPK/ERK in vitro. Este fenómeno se encuentra sobre expresado en cáncer de mama triple negativo. Su expresión está asociada con Resistencia de tumores a quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante (AC o AC-Paclitaxel) in vivo. Un reciente estudio publicado señala al complejo MAPK y Fosfatidilinositol 3-kinasa como potenciales objetivos para BLBC y también subraya el rol de la fosfatasa y homólogos de tensina para la respuesta al tratamiento. (47)

En este estudio evaluaremos la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo, para lo que nos planteamos la siguiente pregunta: ¿En qué medida la aplicación de la quimioterapia es eficiente en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo en pacientes pre y post

menopáusicas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2002 a 2008?

Nuestro objetivo principal es conocer la eficacia de la quimioterapia en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo en pacientes pre y postmenopáusicas. Para concretar este objetivo pretendemos precisar las características epidemiológicas y clínicas de las mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo tratadas con quimioterapia, determinar las características patológicas de las mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo, establecer la supervivencia global de las mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo, precisar la tasa de respuesta de las mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo, indicar los esquemas de tratamientos de quimioterapia utilizados en las mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo, precisar el tipo de respuesta al tratamiento con quimioterapia de las pacientes pre y postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo y señalar la relación entre las características epidemiológicas, clínicas y patológicas con la tasa de respuesta, periodo libre de enfermedad y supervivencia global de las mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Estudio observacional, retrospectivo, analítico de diseño de cohorte.

Población y muestra: La población estuvo conformada por todas las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo sometidas a tratamiento de quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el periodo 2002 a 2008 y que cumplían los siguientes criterios: cáncer de mama histológicamente comprobado; tumor unilateral y medible, definido como enfermedad localmente avanzada correspondiente a estadio clínico IIIA, IIIB, IIIC; estado conocido del receptor de estrógeno, progesterona y HER2 por inmunohistoquímica, pacientes no candidatas a terapia quirúrgica de inicio; pacientes de novo para tratamiento de quimioterapia y/o hormonoterapia; valoración por inmunohistoquímica con inmunofenotipo triple negativo (receptores de estrógenos negativo, receptores de progesterona negativo y C-erb B2 negativo). Se excluyeron a las pacientes con cáncer de mama bilateral; con estado desconocido del receptor de estrógeno, progesterona o HER2; sin neoadyuvancia como tratamiento de inicio; tumores en estadio IV al diagnóstico o tumores con la cirugía de intento curativo previo; falta de adherencia al tratamiento neoadyuvante y perdidos en el seguimiento.

El presente estudio no contó con una muestra específica, pues se consideró a la totalidad de los pacientes que cumplían los criterios mencionados, durante el periodo 2002 a 2008.

Métodos e instrumentos para la recolección: La recolección de datos se realizó a través de una ficha (Ver Anexo), cuyos datos fueron obtenidos de la revisión de historias clínicas, fichas de quimioterapia e informes patológicos, archivados en el Departamento de Epidemiología y Estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Asimismo se utilizó comunicación telefónica para el seguimiento de los pacientes. Para la validación de la ficha de datos se consultó a expertos para realizar el análisis de contenido.

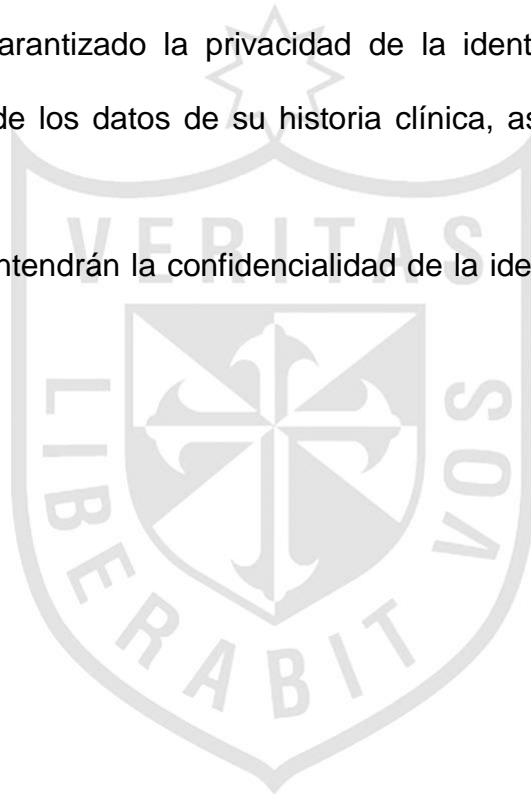
Técnicas para el procesamiento de la información: Concluido el trabajo de campo los datos fueron procesados en el programa SPSS versión 21. Se realizó un análisis descriptivo de la información a través de frecuencias y porcentajes para el caso de variables cualitativas y medidas resumen (media, rango) para variables cuantitativas. Las posibles asociaciones entre variables cualitativas se probaron con el test Chi-Cuadrado y diferencias entre promedios de variables cualitativas con respecto a una variable cuantitativa se probaron con el test t para muestras independientes o ANOVA, según correspondiera; con un nivel de confianza del 95 % respectivamente. Para el análisis de supervivencia global, el tiempo de seguimiento comprendió desde la fecha de diagnóstico de cáncer de mama hasta la fecha de la muerte o último control, en este último caso los pacientes fueron considerados censurados. En un análisis univariado, las curvas de supervivencia, para cada categoría de las variables cualitativas, se estimaron con el método de Kaplan-Meier y la diferencia entre ellas fueron probadas con el Logrank test, en caso de que las curvas se cruzaran se usó el test de Breslow. En un análisis multivariado, se usó un modelo de Regresión de Cox para determinar las características asociadas con el riesgo de fallecer. Las pruebas tuvieron un

nivel de confianza del 95 %. La presentación de los datos y resultados se presentaron a base de las normas de Vancouver.

Aspectos éticos: Este estudio no transgrede las normas éticas establecidas nacional y mundialmente en los trabajos de investigación. Para su realización se solicitó la autorización del Comité Revisor de Protocolos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, quien otorgó la aprobación respectiva.

Asimismo, se ha garantizado la privacidad de la identidad de los pacientes, incluidos la reserva de los datos de su historia clínica, así como su evolución y pronóstico.

Los datos finales mantendrán la confidencialidad de la identidad de los pacientes participantes.



RESULTADOS

El grupo en estudio estuvo conformado por 231 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.



Tabla N° 2. Procedencia de las pacientes

Características	Nº de pacientes	%
Lima	125	54.1
Piura	25	10.8
Lambayeque	15	6.5
Ica	15	6.5
Callao	10	4.3
Ancash	5	2.2
Amazonas	4	1.7
Cuzco	4	1.7
Huánuco	4	1.7
La Libertad	4	1.7
San Martín	4	1.7
Pasco	3	1.3
Cajamarca	2	0.9
Junín	2	0.9
Loreto	2	0.9
Tacna	2	0.9
Apurímac	1	0.4
Arequipa	1	0.4
Ayacucho	1	0.4
Huancayo	1	0.4
Moquegua	1	0.4

Tabla N° 3. Características demográficas de pacientes con cáncer de mama triple negativo sometido a quimioterapia neoadyuvante

Características demográficas	Nº de pacientes	%
Edad al diagnóstico		
Media/Rango	45.63 [23-79]	
Intervalos de edad		
[20 – 29]	13	5.6
[30 – 39]	63	27.3
[40 – 49]	78	33.8
[50 – 59]	51	22.1
[60 – 69]	20	8.7
[60 – 69]	6	2.6
Peso (kg)		
Media / Rango	63.9/ [42-94]	
Talla (m)		
Media / Rango	1.53 / [1.3-1.7]	
Menarquía		
≤ 12 años	104	45.0
> 12 años	127	55.0
Estado menopáusico		
Premenopáusica	132	57.1
Postmenopáusica	99	42.9

Tabla N° 3. Características demográficas de pacientes con cáncer de mama triple negativo sometido a quimioterapia neoadyuvante (continuación)

Características demográficas	Nº de pacientes	%
Antecedentes familiares		
Cáncer de mama	19	8.2
Cáncer de ovario	1	0.4
Edad de 1º embarazo		
< 30 años	172	75.4
≥30 años	24	10.5
No embarazo	32	14
Desconocido	3	
Número de hijos		
0	32	13.9
1	38	16.5
2	48	20.8
3	38	16.5
4	20	8.7
5 o más	55	23.8

Tabla N° 4. Características clínico patológicas de pacientes con cáncer de mama triple negativo sometido a quimioterapia neoadyuvante

Características clínicas	Nº de pacientes	%
T clínico		
T2	11	4.8
T3	40	17.3
T4	180	77.9
N clínico		
N0	33	14.3
N1	138	59.7
N2	32	13.9
N3	28	12.1
Estadio clínico		
IIA	3	1.3
IIB	6	2.6
IIIA	38	16.5
IIIB	156	67.5
IIIC	28	12.1
Tipo histológico		
Carcinoma ductal	224	97.0
Carcinoma lobulillar	7	3.0
Grado histológico		
G1	1	0.4
G2	28	12.1
G3	109	47.2
No determinado	93	40.3

Tabla N° 5. Asociación entre las variables clínico patológicas con el estado menopáusico en pacientes con cáncer de mama triple negativo sometido a quimioterapia neoadyuvante

Características clínicas	Premenopáusicas	Postmenopáusicas	p-valor
	Nº de pacientes	Nº de pacientes	
Peso (kg)			
Promedio	62.97	65.39	0.198
Talla (m)			
Promedio	1.54	1.51	0.003
Menarquía			
≤ 12 años	67 (51.5)	37 (36.6)	0.024
> 12 años	63 (48.5)	64 (63.4)	
T clínico			
T2	6 (4.5)	5 (5.1)	0.006
T3	32 (24.2)	8 (8.1)	
T4	94 (71.2)	86 (86.9)	
T clínico			
T2 – T3	38 (28.8)	13 (13.1)	0.005
T4	94 (71.2)	86 (86.9)	
N clínico			
N0	17 (12.9)	16 (16.2)	0.48
N1 – N3	138 (87.1)	83 (83.8)	

Tabla N° 5. Asociación entre las variables clínico patológicas con el estado menopáusico en pacientes con cáncer de mama triple negativo sometido a quimioterapia neoadyuvante (continuación)

	Premenopáusicas	Postmenopáusicas	
Características clínicas	Nº de pacientes	Nº de pacientes	p-valor
Estadio clínico			
IIA –IIB	6 (4.5)	3 (3.0)	0.008
IIIA	30 (22.7)	8 (8.1)	
IIIB – IIIC	96 (72.7)	88 (88.9)	
Tipo histológico			
Carcinoma ductal infiltrante	130 (98.5)	94 (94.9)	0.123
Carcinoma lobulillar	2 (1.5)	5 (5.1)	
Grado histológico			
G1-G2	18 (19.8)	11 (23.4)	0.62
G3	73 (80.2)	36 (76.6)	
No determinado	41	52	

Tabla N° 6. Características de tratamiento en la cohorte evaluada

Tratamiento	Nº de pacientes	%
Tratamiento neoadyuvante		
QT	147	63.6
QT seguido de RT	64	27.7
QT y RT concurrentes	20	8.7
Esquema de QT neoadyuvante		
FAC	63	27.3
AC/PXT	47	20.3
ADR/CF-5FU	29	12.6
AC	27	11.7
PXT/FAC	17	7.3
AC/PXT – RT	11	4.8
ADR	8	3.5
ADR/PXT	4	1.7
Otras	25	10.8
Ciclos de QT neoadyuvante		
Media / Rango	6 ciclos / [2-16]	

Tabla N° 7. Esquemas de quimioterapia y tratamiento neoadyuvante por estado menopáusico

	Premenopáusicas	Postmenopáusicas	
Tratamiento	N (%)	N (%)	p-valor
Tratamiento neoadyuvante			
QT	76 (57.6)	71 (71.7)	0.033
QT seguido de RT	40 (30.3)	24 (24.2)	
QT y RT concurrentes	16 (12.1)	4 (4.0)	
Tratamiento neoadyuvante			
Solo QT	76 (57.6)	71 (71.7)	0.027
QT / RT	56 (42.4)	28 (28.3)	
Esquema de QT neoadyuvante			
FAC	32 (24.2)	31 (31.3)	
AC/PXT	31 (23.5)	16 (16.2)	
ADR/CF-5FU	17 (12.9)	12 (12.1)	
AC	13 (9.8)	14 (14.1)	
PXT/FAC	9 (6.9)	8 (8.1)	
AC/PXT – RT	10 (7.6)	1 (1.0)	
ADR	5 (3.8)	3 (3.0)	
ADR/PXT	2 (1.5)	2 (2.0)	
Otras	13 (9.8)	12 (12.1)	
Ciclos de QT neoadyuvante			
Media / Mediana	6 ciclos / 6 ciclos	6.2 ciclos / 6 ciclos	0.399

Tabla N° 8. Respuesta al tratamiento neoadyuvante de acuerdo al estado menopáusico en pacientes con cáncer de mama triple negativo sometido a quimioterapia neoadyuvante

Tipo de respuesta	Premenopáusica	Postmenopáusica	p-valor
Quimioterapia preoperatoria			0.483
Respuesta completa	11 (8.3%)	8 (8.1%)	
Respuesta parcial	61 (46.2%)	50 (50.5%)	
Enfermedad estable	18 (13.6%)	18 (18.2%)	
Progresión de enfermedad	42 (31.8%)	23 (23.2%)	
Radioterapia preoperatoria			0.967
Respuesta completa	1 (1.8%)	1 (3.6%)	
Respuesta parcial	30 (55.5%)	14 (50%)	
Enfermedad estable	4 (7.4%)	2 (7.1%)	
Progresión de enfermedad	19 (35.2%)	11 (39.3%)	

Tabla N° 9. Análisis de la respuesta clínica a la QT neoadyuvante según el estado menopáusico

	Premenopáusicas	Postmenopáusicas		
Características patológicas	N (%)	N (%)	RR	p-valor
Respuesta objetiva	72 (54.5)	58 (58.6)	0.931	0.784
Enf. estable + progresión	60 (45.5)	41 (41.4)		

Tabla N° 10. Respuesta patológica de acuerdo al estado menopáusico (Análisis de pacientes sometidos a cirugía curativa)

	Premenopáusicas	Postmenopáusicas		
Respuesta patológica	Nº de pacientes	Nº de pacientes	RR	p-valor
Respuesta completa*	13 (14.6)	9 (14.5)	1.01	0.988
Enfermedad residual**	76 (85.4)	53 (85.5)		

* Considere respuesta completa si el T-patológico fue T0 o solo se halló carcinoma in situ.

** Considere respuesta residual si se halla T-patológico T1, T2, T3 o T4.

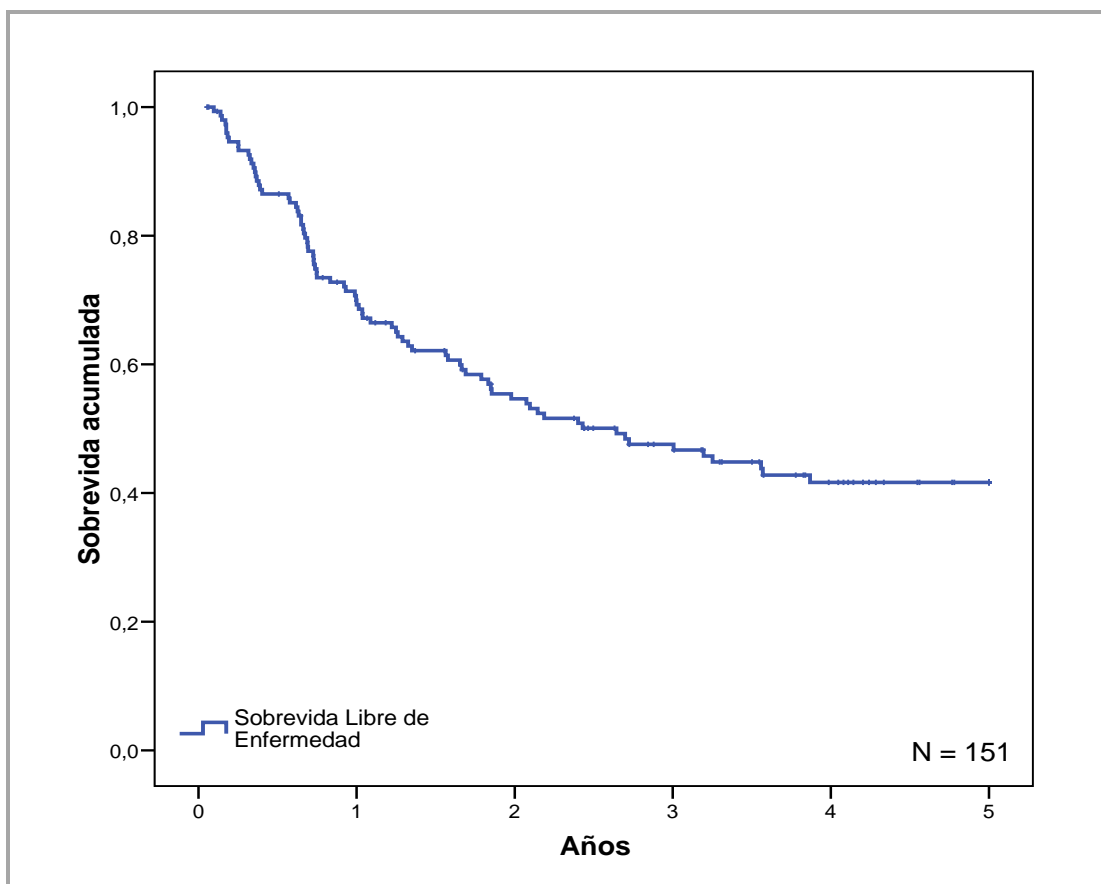
Tabla N° 11. Asociación de variables clínico patológicas con la respuesta patológica en premenopáusicas

	Respuesta completa patológica	Enfermedad residual patológica		
Características clínicas	Nº de pacientes	Nº de pacientes	RR	p-valor
T clínico				
T2 – T3	6 (46.2)	25 (32.9)	1.60	0.266
T4	7 (53.8)	51 (67.1)		
N clínico				
N0	2 (15.4)	13 (17.1)	0.89	0.621
N1 – N3	11 (84.6)	63 (82.9)		
Estadio clínico				
II – IIIA	6 (46.2)	23 (30.3)	2.07	0.207
IIIB – IIIC	7 (53.8)	53 (69.7)		
Grado histológico				
G1-G2	1 (10.0)	10 (17.9)	0.56	0.470
G3	9 (90.9)	46 (82.1)		
No determinado	3	20		
Tratamiento neoadyuvante				
Solo QT	11 (84.6)	45 (59.2)	3.24	0.07
QT / RT	2 (15.4)	31 (40.8)		

Tabla N° 12. Asociación de variables clínico patológicas con la respuesta patológica en postmenopáusicas

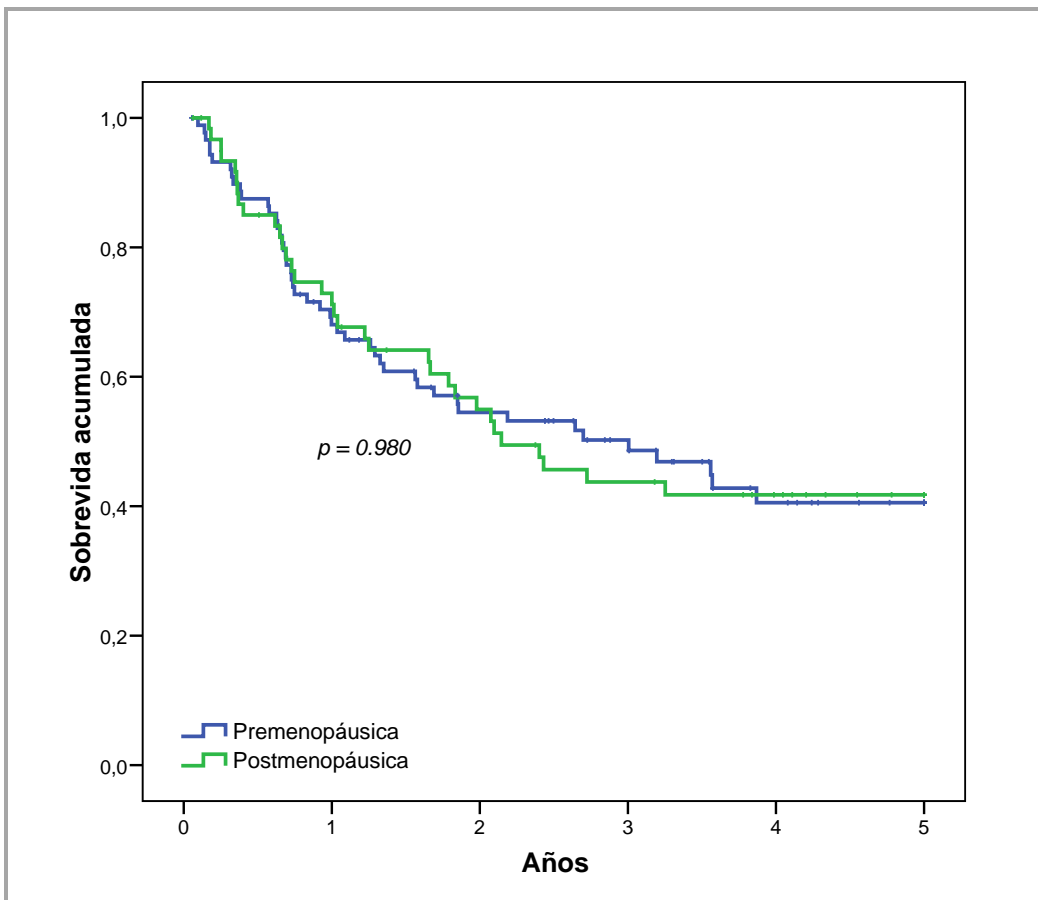
	Respuesta completa patológica	Enfermedad residual patológica		
Características clínicas	Nº de pacientes	Nº de pacientes	RR	p-valor
T clínico				
T2 – T3	2 (22.2)	8 (15.1)	1.48	0.448
T4	7 (77.8)	45 (84.9)		
N clínico				
N0	4 (44.4)	8 (15.1)	3.33	0.062
N1 – N3	5 (55.6)	45 (84.9)		
Estadio clínico				
II – IIIA	1 (11.1)	7 (13.2)	0.84	0.862
IIIB – IIIC	8 (88.9)	46 (86.8)		
Grado histológico				
G1-G2	0 (0.0)	11 (28.9)	-	0.281
G3	4 (100.0)	27 (71.1)		
No determinado				
Tratamiento neoadyuvante				
Solo QT	5 (55.6)	42 (79.2)	0.39	0.134
QT / RT	4 (44.4)	11 (20.8)		

Figura N° 1. Supervivencia libre de enfermedad de todas las pacientes



Cuando se comparó la supervivencia libre de enfermedad a 5 años de acuerdo al estado de menopausia, se observó en las pacientes premenopáusicas una mediana de supervivencia de 3.01 años (1.29-4.72; IC 95 %) (41.8% libre de enfermedad a los 5 años), mientras que la mediana de supervivencia para las postmenopáusicas fue de 2.15 años (1.26-3.04; IC 95 %) (40.6 % libre de enfermedad a los 5 años), sin presentarse diferencias significativas ($p=0.980$).

Figura N° 2. Supervivencia libre de enfermedad según el estado menopáusico



Aunque el análisis univariado mostró que la respuesta a la quimioterapia, el grado histológico y el tipo de tratamiento neoadyuvante influyeron en la supervivencia libre de enfermedad a cinco años ($p=0.001$, 0.048 , 0.023 , respectivamente), el análisis multivariado con la regresión de Cox mostró que los únicos factores influyentes fueron la respuesta patológica ($HR=1.929$ para enfermedad residual, $p=0.036$) y el grado histológico ($HR=0.464$ para grado III, $p=0.017$).

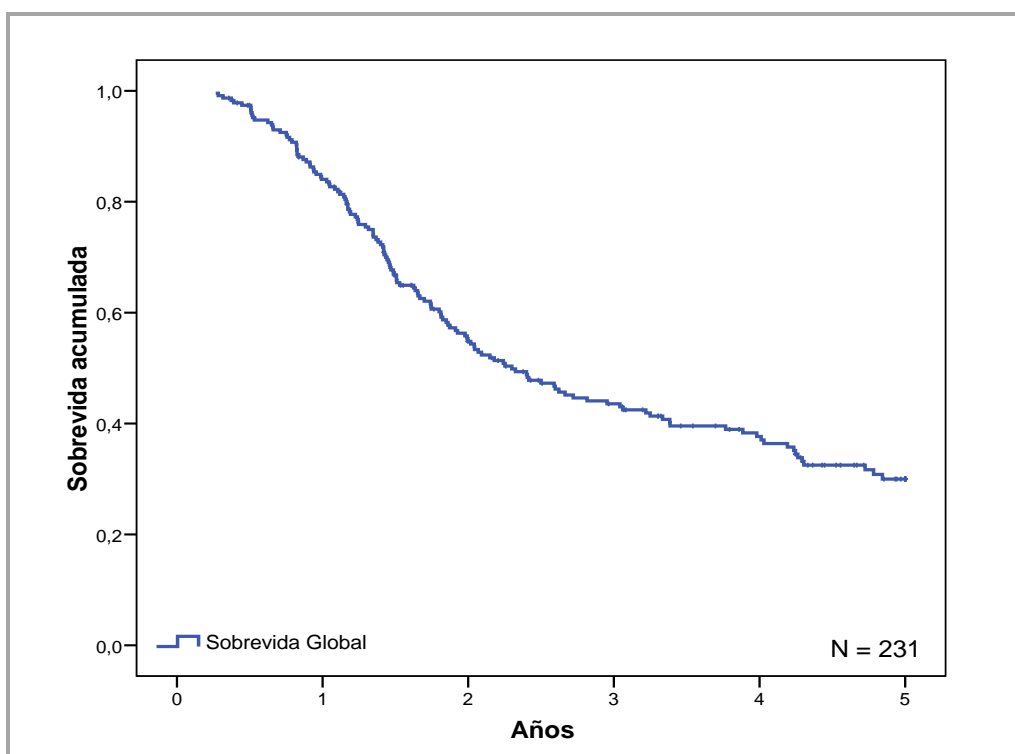
Tabla N° 13. Análisis univariado y multivariado de las variables clínico patológicas que influyen en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años

Variable	Univariado					Multivariado			
	SLE a 5 años Mediana	IC 95%	P	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
Estado Menopáusico			0.980			0.980			
Premenopáusica	3.005	1.296-4.715		1					
Postmenopáusica	2.145	1.255-3.036		1.08	0.644-1.560				
Respuesta a la QT			0.001			0.002			0.036
Respuesta patológica	No alcanzada	1.351-2.605		1			1		
Enfermedad residual	1.978			5.987	1.888-18.986		1.929	1.044-3.565	
T clínico			0.220			0.222			
T2 – T3	3.252	–		1					
T4	2.096	0.985-3.207		1.378	0.823-2.307				

Tabla N° 13. Análisis univariado y multivariado de las variables clínico patológicas que influyen en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (continuación)

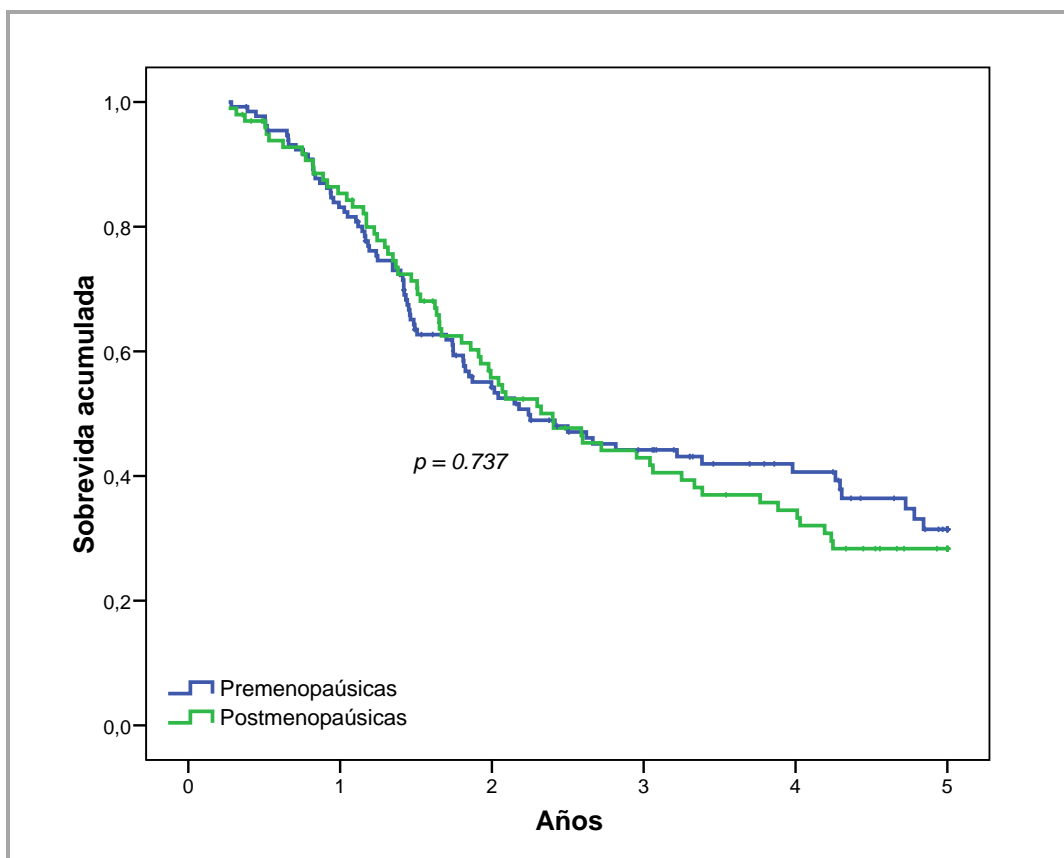
Variable	Univariado					Multivariado			
	SLE a 5 años Mediana	IC 95%	P	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
N clínico			0.133			0.137			
N0	No alcanzada	–		1					
N1 – N3	2.186	1.343-3.030		1.622	0.858-3.066				
Estadio clínico			0.316			0.323			
II – IIIA	3.252	–		1					
IIIB – IIIC	2.401	1.352-3.450		1.790	0.565-5.674				
Grado histológico			0.048			0.052			0.017
G1 – G2	1.789	1.377-2.201		1			1		
G3	3.570	–		0.547	0.298-1.044		0.464	0.247-0.872	
Neoadyuvancia			0.023			0.024			0.367
Solo QT	3.570	–		1			1		
QT / RT	1.690	0.784-2.595		1.678	1.069-2.634		1.321	0.722-2.416	

Figura N° 3. Supervivencia global de todas las pacientes



Cuando se comparó la supervivencia global a 5 años de acuerdo al estado de menopausia, se observó en las pacientes premenopáusicas una mediana de la SG de 2.24 años (1.47-3.07; IC 95%) (31.5.8% vivo a los 5 años), mientras que la mediana para las postmenopáusicas fue de 2.40 años (1.76-3.04; IC 95%) (28.3% vivió a los 5 años), sin presentarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0.737$).

Figura N° 4. Supervivencia global según el estado menopáusico.



El análisis univariado mostró que la respuesta a la quimioterapia, el estadio T clínico y el estadio N clínico influyeron en la supervivencia global a cinco años ($p=0.009$, 0.003 , 0.044 , respectivamente), el análisis multivariado con la regresión de Cox mostró que el único factor influyente fue la respuesta patológica ($HR=3.277$ para enfermedad residual, $p=0.022$).

Tabla N° 14. Análisis univariado y multivariado de las variables clínico patológicas que influyen en la sobrevida global a 5 años.

Variable	Univariado					Multivariado			
	SG a 5 años Mediana	IC 95%	p	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
Estado Menopáusico			0.976			0.737			
Premenopáusica	2.241	1.475-3.007		1					
Postmenopáusica	2.400	1.756-3.004		1.058	0.760-1473				
Respuesta a la QT			0.009			0.014			0.022
Respuesta patológica	No alcanzada			1			1		
Enfermedad residual	4.011	3.096-4.926		3.527	1.286-9.675		3.277	1.186-9.092	
T clínico			0.003			0.004			0.223
T2 – T3	4.247	2.770-5.723		1			1		
T4	1.912	1.600-2.224		1.937	1.239-3.030		1.429	0.927-2.401	

Tabla N° 14. Análisis univariado y multivariado de las variables clínico patológicas que influyen en la sobrevida global a 5 años (continuación)

Variable	Univariado					Multivariado			
	SG a 5 años Mediana	IC 95%	p	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
N clínico			0.044			0.047			0.478
N0	4.030	1.611-6.449		1			1		
N1 – N3	2.068	1.690-2.528		1.673	1.007-2.777		1.264	0.662-2.415	
Estadio clínico			0.007			0.008			
II – IIIA	4.247	2.604-5.880		1					
IIIB – IIIC	1.978	1.621-2.335		1.866	1.774-2.968				
Grado histológico			0.450			0.217			
G1 – G2	2.500	1.676-2.324		1					
G3	4.236	3.215-5.256		0.709	0.411-1.223				
Neoadyuvancia			0.189			0.034			0.099
Solo QT	2.665	2.002-3.328		1			1	0.927-2.401	
QT / RT	1.825	1.587-2.062		1.435	1.027-2.005		1.492		

DISCUSIÓN

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más común en mujeres. Más de un millón de mujeres son afectadas por esta patología a nivel mundial y 400 000 pacientes mueren debido a la enfermedad cada año. (1) El cáncer de mama triple negativo está asociado a la raza africana (o afrodescendientes), a una edad más joven, estadios avanzados y a peores desenlaces de la enfermedad, es decir pobre supervivencia libre de progresión y supervivencia global. (5)(38)(39)

La tipificación de los cánceres de mama en el laboratorio no es muy complicada y hay guías para los procedimientos de inmunohistoquímica para la evaluación de los receptores hormonales y HER2. (40) (41). En este estudio usamos inmunohistoquímica para seleccionar los tumores de mama triple negativos y se evaluaron las relaciones entre diferentes variables con la tasa de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y la sobrevida global y supervivencia libre de enfermedad, teniendo como objetivo principal, evaluar la influencia del estado menopáusico en el desenlace de la enfermedad.

Existen publicaciones que describen las características de los subtipos de cáncer de mama en nuestro país. Vallejos y cols., demostraron que el cáncer de mama triple negativo se presenta con gran frecuencia en mujeres jóvenes, son de curso agresivo y resistente a la quimioterapia. (5) y aunque esta cohorte es de pacientes con diagnóstico en los años 2001-2002, no ha habido mayores cambios hasta la fecha en el tratamiento de esta enfermedad.

Actualmente, la utilidad de la quimioterapia en los tumores con fenotipo triple negativo ha sido bien establecida con diversos estudios que han demostrado la

eficacia del uso como terapia neoadyuvante o adyuvante. (50) El objetivo de la quimioterapia neoadyuvante es: i) conversión de la enfermedad inoperable a operable, ii) incremento de las tasas de cirugía conservadora y iii) conocer la quimiosensibilidad del tumor primario, algo que no puede hacerse en la quimioterapia adyuvante. (43)(48)

En el caso de la quimioterapia neoadyuvante, los tumores de mama triple negativo presentan altas tasas de respuesta patológica completa comparada a los demás subtipos de cáncer de mama, a pesar de que los pacientes con enfermedad residual presentan un pronóstico pobre. (49) En nuestro estudio se ha demostrado que la respuesta patológica puede llegar hasta el 30%, indicando que el cáncer de mama triple negativo tiene quimio sensibilidad aceptable.

En el presente estudio se describieron tasas de respuesta patológica completa del 15%, una cifra inferior a la descrita por la serie del MD Anderson cáncer Center quienes describieron tasas del 23%. (50)

Los resultados del estudio GeparTrio realizado en 2090 pacientes con cáncer de mama que comparó 6-8 ciclos de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) o dos ciclos de TAC seguido de vinorelbina y capecitabina (NX), mostró que las pacientes con tumores triple negativos <40 años presentaron tasas más altas de respuestas comparados con las pacientes mayores de ≥ 40 años (57% vs. 34%, respectivamente). (51) Aunque nuestro estudio fue conducido en una población diferente, hay reportes que indican que la raza, como variable, no influye en las tasas de respuesta patológica o en la sobrevida en este subtipo de tumores. (44)

En nuestros datos no se ha encontrado una mayor diferencia en términos de respuesta clínica o patológica a la quimioterapia neoadyuvante con respecto al estado menopáusico, lo que muestra la efectividad de la quimioterapia neoadyuvante en ambos grupos. Existen otros reportes que describen similares tasas de respuestas entre ambos grupos. Las pacientes de mayor edad tienen más probabilidad de presentar expresión de receptores hormonales en sus tumores. (46), pudiendo significar que estas pacientes mayores expresarían receptores hormonales pero en cantidades pequeñas que no pueden ser detectadas por la inmunohistoquímica, que ejercen actividad biológica, y cuyos niveles puede detectarse por técnicas moleculares más sensibles, lo que traería consigo una diferencia en la respuesta al tratamiento y en el pronóstico de la enfermedad.

En nuestra cohorte evaluada el análisis multivariado determinó que las pacientes con respuesta patológica completa presentaron un mejor pronóstico que aquellas con enfermedad residual. Esto ha sido muy extensamente reportado en la literatura, pues se considera a la respuesta patológica como un marcador sustituto de la SLE y la EG en el cáncer de mama triple negativo. (50)

El cáncer de mama triple negativo presenta más altas tasas de respuesta patológica completa que los otros subtipos de cáncer de mama y, a pesar de ello, las pacientes con enfermedad residual tienen un muy pobre pronóstico cuando se las compara con pacientes con enfermedad residual con los otros subtipos de cáncer de mama. A esto se le ha llamado la paradoja del cáncer triple negativo.

Este hecho ha despertado el interés de muchos investigadores en la búsqueda de marcadores moleculares que estén asociados con el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual. Se ha mostrado que la expresión de Ki-67 en los tumores residuales no estuvo relacionada al pronóstico, tal como ocurre con los tumores luminales. (46) Un mecanismo propuesto ha sido la regulación negativa del gen DUSP4. Ono y cols., determinaron que bajas concentraciones de DUSP4 estuvieron asociadas con un periodo libre de enfermedad mucho más corto. (45)

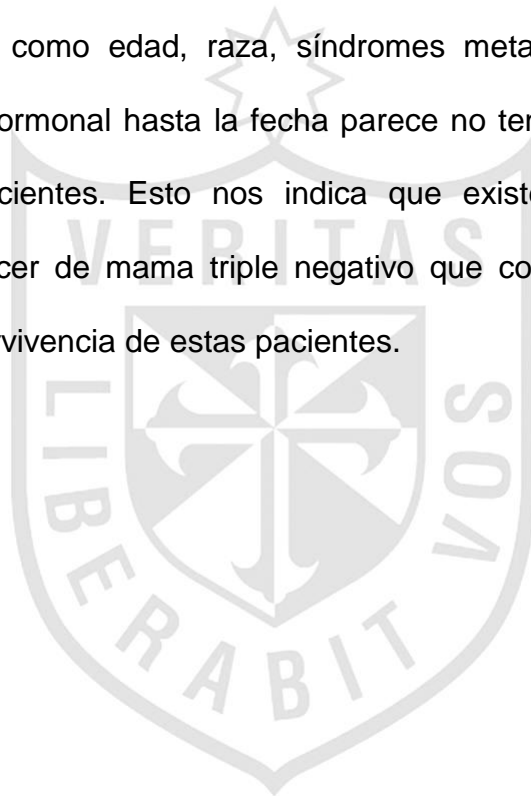
Es conocido que en las pacientes premenopáusicas presentan una enfermedad de naturaleza más agresiva, y las estrategias de tratamiento incluyen bloqueo hormonal completo (terapia endócrina con supresión de la función ovárica). El problema de los tumores triple negativo es que no son hormonodependientes.

Este trabajo fue motivado por el hecho de que los tumores triple negativo pertenecen a una entidad heterogénea, y aunque sean negativos por estudios de inmunohistoquímica, la expresión sutil de los receptores hormonales podrían originar enfermedad más agresiva en las pacientes premenopáusicas, ya que el tratamiento endócrino no es rutinariamente brindado a este tipo de pacientes.

En un estudio previo en el que se comparó el pronóstico de las pacientes pre y postmenopáusicas con tratamiento quirúrgico de inicio, encontró que el grupo de pacientes premenopáusicas tenían periodos libres de enfermedad y sobrevida global más largos en los subtipos luminal A, luminal B y ER2; sin embargo, no se

observaban diferencias en la sobrevida en las pacientes con el fenotipo triple negativo.

En conclusión, en nuestra cohorte evaluada, el grado tumoral y la respuesta patológica fueron variables que influyeron en la sobrevida libre de enfermedad y solo la respuesta patológica influyó en la sobrevida global. Se conoce que las características de las pacientes podría ser factor determinante para la respuesta al tratamiento, tales como edad, raza, síndromes metabólicos asociados, sin embargo el estado hormonal hasta la fecha parece no tener un rol determinante en este tipo de pacientes. Esto nos indica que existen diferentes subtipos biológicos en el cáncer de mama triple negativo que condicionan la respuesta terapéutica y la supervivencia de estas pacientes.



CONCLUSIONES

1. No se encontraron diferencias en la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante entre las pacientes pre y postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo.
2. El estado menopáusico no tiene influencia en la SG y SLE en los cánceres de mama triple negativo tratados con quimioterapia neoadyuvante.
3. Las pacientes cuyos tumores muestran respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante, luego del tratamiento quirúrgico tienen mejor pronóstico que aquellas pacientes con enfermedad residual. De esta manera, la respuesta patológica ha sido considerada como un factor pronóstico de supervivencia.
4. Sí se identifica algunos esquemas más efectivos en las pacientes premenopáusicas y las pacientes postmenopáusicas.

RECOMENDACIONES

1. Este estudio muestra que el estado menopáusico no influye en el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama triple negativo, por lo que estudios con similares características no son recomendados.
2. Se recomienda más bien realizar estudios con perfiles genéticos dentro de los subtipos triple negativo que exploren la importancia del estado menopáusico en cada uno de estos grupos.
3. Dado que la respuesta patológica es un marcador sustituto de la SLE y la SG en el cáncer de mama triple negativo, se deberían explorar biomarcadores que estén asociados con la respuesta patológica completa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Revisado en: <http://globocan.iarc.fr>, el 15/enero/2013.
2. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007; 8: 235-244.
3. 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.
4. Rakha EA, El-Sayed MF, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109: 25-32.
5. C. Vallejos Sologuren, C. Vigil, W. Cruz, R. Velarde, J. Abugattas, J. Suazo, T. Vidaurre, S. Neciosup, H. Gómez. Breast cancer molecular subtypes: clinicopathologic features and 5 years-survival analysis in Peruvian patients. ASCO 2009, Breast Cancer Symposium.
6. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5652-5657.

7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
8. Nitz U, Gluz O, Herr A et al. Retrospective analysis of WSG AM01 tandem high dose chemotherapy trial in high risk primary breast cancer: a hypothesis generating study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24: (Abstr 665).
9. Carey LA, Dees EC, Sawyer L et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2329–2334.
10. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguishes tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10869–10874.
11. Bauer K, Brown M, Cress C 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. *Cancer* 2007; 109:1721–1728.
12. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD et al. Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1152–1161.
13. Boletín Epidemiológico. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Epidemiología, Red Nacional de Epidemiología, 2012.
14. Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature* 2006; 439: 84.

15. Gómez HL, Castañeda CA, Vigil CE, Vidaurre T, Velarde RG, Cruz WR, Pinto JA, Suazo JF, Garcés MR, Neciosup SP, Vallejos CS. Prognostic effect of hormone receptor status in early HER2 positive breast cancer patients. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2010;3:109-15.
16. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673–1684.
17. Sparano JA, Goldestin LJ, Childs BH et al. Genotypic characterization of phenotypically defined triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009; 27: (Abstr 500).
18. 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.
19. Carey LA, Perou CM, Livasy CA et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295: 2492–2502.
20. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Bejin LR, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin Ehigh/p27low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1- related breast cancer. *Cancer Res* 2004;64:830-835.
21. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-5685,
22. Ribeiro-Silva A, Ramalho LN, Garcia SB, Brandao DF, Chahud S, Zucoloto S. p63 correlates with both BRCA1 and cytokeratin 5 in invasive breast

arcinomas: further evidence for the pathogenesis of the basal phenotype of breast cancer. *Histopathology* 2005;47:458-466.

23. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275–1281.
24. Sandra A O'Toole, Jane M Beith, Ewan K A Miller. Therapeutic targets in triple negative breast cancer. *J Clin Pathol* 2012-2013:61.
25. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747.
26. Dairkee SH, Puett L, Hackett AJ. Expression of basal and luminal epitheliumspecific keratins in normal, benign and malignant breast tissue. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 691–695.
27. Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature* 2006; 439: 84.
28. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA et al. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2302–2310.
29. Korsching E, Packeisen J, Agelopoulos K et al. Cytogenetic 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.
30. Diallo-Danebrock R, Ting E, Gluz O et al. Protein expression profiling in highrisk breast cancer patients treated with high-dose or conventional dose-dense chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 488–497.

31. Nofech-Mozes S, Trudeau M, Kahn H et al. Patterns of recurrence in the basal and non-basal subtypes of triple-negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118: 131–137.
32. Yang W-T, Dryden M, Broglio K et al. Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 405–410.
33. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L et al. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J Pathol* 2005; 207:260–268.
34. Rakha E, El-Sayed M, Green A et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109: 25–32.
35. Weigelt B, Kreike B, Reis-Filho J. Metaplastic breast carcinomas are basallike breast cancers: a genomic profiling analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 273–280.
36. 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.
37. Sparano JA, Gray R, Goldstein LJ et al. GRB7-dependent pathways are potential therapeutic targets in triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69: (Abstr 25).
38. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F et al. Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 197–202.

39. Niwinska A, Murawska M, Lemanska I et al. The role of systemic treatment after whole brain radiotherapy (WBRT) in breast cancer patients with brain metastases: differences depending on biological subtype. *J Clin Oncol* 2009;27: (Abstr 1027).
40. Kandel MJ, Stadler Z, Masciari S et al. Prevalence of BRCA1 mutations in triple negative breast cancer (BC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24: (Abstr 508).
41. Tirkkonen M, Johannsson O, Agnarsson BA et al. Distinct somatic genetic changes associated with tumor progression in carriers of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations. *Cancer Res* 1997; 57: 1222–1227.
42. Crook T, Brooks LA, Crossland S et al. p53 mutation with frequent novel condons but not a mutator phenotype in BRCA1- and BRCA2-associated breast tumours. *Oncogene* 1998; 17: 1681–1689.
43. Winer E. Progress in the treatment BRCA1 or 2 deficient and triple negative breast cancer 2009 Annual Meeting of the ASCO.
44. Troester MA, Hoadley KA, Sorlie T et al. Cell-type-specific responses to chemotherapeutics in breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 4218–4226.
45. Liedtke C, Hatzis C, Symmans WF et al. Genomic grade index is associated with response to chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27: 3185–3191.
46. Ono M, Tsuda H, Shimizu C et al. Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and tumor cell apoptosis as predictive markers for response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: (Abstr 559).

47. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer. *Lancet Oncol* 2007; 8: 235–244.
48. Collins LC, Martyniak AJ, Kandel MJ et al. Basal cytokeratin and epidermal growth factor receptor expression are not predictive of BRCA1 mutation status in women with triple-negative breast cancers. *Am J Surg Pathol* 2009; 10.1097/PAS.0b013e31819c1c93 [Epub ahead of print].
49. Honeth G, Bendahl P-O, Ringner M et al. The CD44+/CD24- phenotype is enriched in basal-like breast tumors. *Breast Cancer Res* 2008; 10:R53.
50. Abd El-Rehim D, Graham B, Pinder S et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer* 2005; 116: 340–350.
51. Esserman LJ, Perou C, Cheang M et al. Breast cancer molecular profiles and tumor response of neoadjuvant doxorubicin and paclitaxel: the I-SPY TRIAL (CALGB 150007/150012, ACRIN 6657). *J Clin Oncol* 2009; 27: (Abstr LBA515).

ANEXOS



ANEXO: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en paciente pre y postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Id: _____ Historia clínica: _____

Edad: _____ años

Peso: _____ kg.

Menarquia: _____ años

Talla: _____ m.

Estado menopáusico: premenopáusica ()

postmenopáusica ()

Antecedentes familiares: Sí () No ()

Edad de 1er embarazo: _____ años

Número de hijos: _____

T clínico:

N clínico:

Estadio clínico:

T1 ()

N0 ()

IIA ()

IIB ()

T2 ()

N1 ()

IIIA ()

IIIB ()

T3 ()

N2 ()

IIIC ()

T4 ()

N3 ()

Tipo histológico: _____

Grado histológico:

G1 ()

G2 ()

G3 ()

Tratamiento neoadyuvante:

Qt () Qt y Rt secuencial ()

Qt y Rt concurrente ()

Esquema de Qt neoadyuvante: _____

Ciclos de Qt neoadyuvante: _____

Fecha de inicio de QT neoadyuvante: __/__/__

Fecha de término de Qt neoadyuvante: __/__/__

Fecha de inicio de Rt: __/__/__

Fecha de término de Rt: __/__/__

Respuesta clínica:

RC ()

RP ()

EE ()

PE ()

Fecha de último control: __/__/__

Estado: Viva con enfermedad ()

Viva sin enfermedad ()

Perdida de vista ()

Fallecida ()

Fallecida por enfermedad: Sí ()

No ()

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- Respuesta patológica: Modificación tumoral luego de terapia oncológica, puede ser parcial o completa
- Tasa de respuesta: Porcentaje de respuesta tumoral medible alcanzada por un tratamiento.
- Supervivencia Global: Periodo de tiempo comprendido entre el diagnóstico de una enfermedad y la muerte.
- Periodo Libre de Enfermedad: Periodo de tiempo comprendido desde la ausencia de enfermedad hasta nueva evidencia.
- Fenotipo: Conjunto de todos los caracteres aparentes expresados por un organismo, sean o no hereditarios.
- Trastuzumab: Anticuerpo monoclonal que actúa en los receptores de membrana Her2-neu sobre-expresados.
- Inmunomarcación: Técnica histopatológica que identifica proteínas citoplasmáticas o de membrana en una célula.
- Antraciclinas: Derivados antibióticos que tienen característica citotóxicas.
- Taxanos: Tipo de quimioterapia derivados de plantas, que actúa a nivel de los micro túbulos durante la mitosis celular. Es utilizado en diferentes tipos de tumores por sus características citotóxicas.
- Tasa de recurrencia: Porcentaje de falla a en tratamiento.
- Grado histológico: Grado de diferenciación de una célula.
- Compromiso ganglionar: Número de ganglios comprometidos por las células neoplásicas hallados en el acto quirúrgico. Está relacionado con el

pronóstico de la enfermedad oncológica.

- Tamaño tumoral: Tamaño del tumor macroscópico o microscópico.

