

Cáncer de mama Triple Negativo: evaluación de características clínico-patológicas y factores pronósticos

María S. Orban Frontini,* Ana L. Ulloa Bevacqua,* Claudia P. Arias,* Carina Gon,* Verónica Sanchotena,* Mary Carrasco Maldonado,* Graciela Horton,* Carlos Garbovesky,* Diego Flaks*

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama subtipo Triple Negativo es aquel que no expresa receptores de estrógeno, ni de progesterona ni de HER2.

Afecta a una población con características propias y presenta evolución agresiva y menor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

Objetivo

El objetivo de este trabajo es describir las características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama Triple Negativo de nuestra población hospitalaria, compararlas con la bibliografía internacional y analizar factores pronósticos.

Material y método

Estudio retrospectivo observacional transversal y analítico que incluye a las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo (2002-2015) tratadas en el Hospital Oncológico Marie Curie.

Se estudiaron características demográficas y clínicas y sobrevida libre de enfermedad y global.

Se determinaron factores pronósticos y se realizó análisis multivariado de los mismos.

* Servicio de Patología Mamaria del Hospital Oncológico Marie Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correo electrónico de contacto:
soleorban@hotmail.com

Resultados

Se estudiaron 140 pacientes. La edad promedio fue de 51 años. 74% eran multíparas y 52% menopáusicas.

El tamaño tumoral fue de 5 cm. La mitad de los casos presentó compromiso axilar.

El estadio clínico más frecuente fue el IIIA, así como lo fue el carcinoma invasor NOS, de alto grado y un promedio de 70% de Ki67.

Conclusiones

Las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo que fueron tratadas en nuestro medio presentaron características clínico-patológicas similares a otros reportes, con diferencia en el estadio de presentación, que en nuestra población fue mayor.

Del análisis multivariado rescatamos que los factores pronósticos dependientes fueron: el estadio de presentación (factor de riesgo), la respuesta patológica completa y la reducción del Ki67 post neoadyuvancia (factores protectores).

Palabras clave

Cáncer de mama. Triple Negativo. Características. Factores pronósticos.

SUMMARY

Introduction

Triple Negative breast cancer is a subtype characterized by a loss of estrogen and progesterone receptors, and the absence of human epidermal growth factor overexpression. It affects a population with its own characteristics, poorer prognosis, shorter disease free survival and overall survival.

Objective

The aim of the present study is to describe clinicopathological characteristics of patients with Triple Negative breast cancer in our hospital population, to compare this with the international bibliography and analyze prognostic factors.

Materials and method

Analytical observational retrospective study including patients with Triple Negative breast cancer (2002-2015) treated in the Oncological Hospital Marie Curie.

Demographic and clinical characteristics, disease-free survival and overall survival were studied.

Prognostic factors were determined and multivariate analysis was performed.

Results

140 patients were studied. The average age was 51 years, 74% were multiparous and 52% menopausal.

Tumor size was 5 cm, presenting axillary involvement in half the cases.

The most frequent clinical stage was IIIA, and NOS invasive carcinoma, high-grade, with an average Ki67 of 70%.

Conclusions

Our population is comparable to that described in the literature, with a higher initial stage.

Prognostic factors were the stage of presentation, pathological complete response and the reduction of Ki67 after neoadjuvant chemotherapy.

Key words

Breast cancer. Triple Negative. Characteristics. Prognostic factors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama Triple Negativo se describe como aquel tumor que no expresa receptores hormonales para estrógenos y progesterona (RE y RP) ni receptores para el factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2) por inmunohistoquímica (IHQ). Presenta algunos aspectos que le son propios –por ejemplo, características moleculares y patológicas, historia natural y quimiosensibilidad– que merecen ser tenidos en cuenta.

Este subgrupo representa entre el 10 y hasta el 20% de todos los cánceres de mama. Se diferencia de los demás tumores de mama por presentarse con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, a predominio en mujeres premenopáusicas, con más antecedentes familiares (mutaciones BRCA1) y en afroamericanas.^{1, 2, 3, 4}

Algunos estudios sugieren que su presentación suele ser clínica más que mamográfica debido a su rápido crecimiento. Suelen aparecer en el intervalo entre mamografías, lo que le vale el nombre de “cáncer del intervalo”.⁵

Usualmente, son de alto grado histológico, siendo mayoritariamente carcinomas ductales, presentando necrosis geográficas e infiltrados linfocitarios estromales.⁶

En 2011, Lehmann y cols.⁷ describieron seis diferentes subtipos dentro del cáncer de mama Triple Negativo: Basal-like 1 y 2 (BL1 y BL2), inmunomodulador, mesenquimático, mesenquimático stem-like y luminal receptor androgénico. Estos difieren entre sí en su comportamiento clínico, sensibilidad a la quimioterapia y sobrevida. Una vez identificadas las características propias, permiten tratamientos dirigidos, encontrándose estos actualmente en estudio.

En su conjunto, los cánceres de mama Triple Negativos tienen un comportamiento más agresivo respecto de los demás, con menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global, presentado las metástasis mayor compromiso visceral.⁸

En la actualidad, el estándar de tratamiento sistémico de este grupo de tumores es la quimioterapia convencional, y es de destacar su respuesta a esta última. El esquema más ampliamente utilizado contiene antraciclinas y taxanos, con incorporación de platinos en el último tiempo.⁹ La neoadyuvancia es altamente utilizada, preferentemente en pacientes con tumores localmente avanzados. En estos, la respuesta patológica completa (*pathologic complete response*: pCR) se asocia a mejor sobrevida libre de enfermedad.¹⁰ La indicación de adyuvancia se ajusta a cada paciente. En pacientes con enfermedad metastásica pueden utilizarse otras líneas de tratamiento, como capecitabine e ixabepilona. El seguimiento no difiere del resto de los tumores de mama.

Teniendo en cuenta lo antedicho, podemos afirmar que el cáncer de mama Triple Negativo es una enfermedad sumamente heterogénea y a la espera de la sistematización en nuestro medio de la tipificación de los subtipos moleculares; creemos que es de vital importancia poder identificar factores pronósticos.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es describir las características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama Triple Negativo de nuestra población hospitalaria, compararlas con la bibliografía internacional y analizar qué variables pueden ser utilizadas como factores pronósticos.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio: Retrospectivo, observacional, transversal y analítico.

Población y muestra: Se estudiaron las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama subtipo histológico Triple Negativo que fueron atendidas en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Oncológico Marie Curie de Buenos Aires durante el periodo 2002-2015. Se incluyó el total de las pacientes atendidas (n=140). El criterio de inclusión fue el diagnóstico de cáncer de mama subtipo histológico Triple Negativo. El criterio de exclusión fueron los demás subtipos histológicos.

Se recabaron datos demográficos (edad, antecedentes personales, gineco-obstétricos y familiares) y clínicos (estadio clínico de inicio, características anatomopatológicas de los tumores, tratamiento y seguimiento oncológico).

La estadificación de las pacientes se realizó de acuerdo con la American Joint Committee on Cancer (AJCC) séptima edición.

Los tratamientos realizados incluyeron los procedimientos locales, como la cirugía y la radioterapia, y el sistémico con quimioterápicos (tanto neoadyuvante como adyuvante). La neoadyuvancia fue realizada en pacientes con tumores localmente avanzados ($T \geq 3$, $N \geq 1$) o cuando el volumen mamario/tumoral no permitiera cirugía conservadora.

Se analizaron características anatomopatológicas de los tumores, como grado y tipo histológico. Se consideraron cánceres subtipo histológico Triple Negativo a aquellos tumores que, por inmunohistoquímica y de acuerdo con las guías ASCO/CAP correspondientes al momento del diagnóstico, no expresaron receptores hormonales para estrógeno ni progesterona (actualmente <1%) y eran HER2 negativo (0-1+ o 2+ no amplificado por FISH/CISH).¹¹⁻¹² Se realizó valoración del Ki67 (marcador de proliferación celular) mediante el recuento de núcleos tumorales teñidos (MIB1, Dako).

El seguimiento se realizó con control clínico cada 4 meses los primeros 2 años, cada 6 meses los siguientes 3 años y anual a partir de los 5 años. Se efectuaron estudios complementarios (mamografía y ecografía) anualmente o según correspondiera.¹³

Tabla I. Características demográficas y clínicas generales

n=140		
Edad en años Media (DE)	51,11 (11,6)	IC 95% 49,18-53,05
<49	63	
>49	77	
Antecedentes gineco-obstétricos (%)		
Multiparidad	104 (74)	
Lactancia	115 (82)	
Menopausia	74 (52)	
Antecedentes familiares (%)		
Antecedentes patológicos	35(25)	
Antecedentes patológicos		
Tumor cm Media (DE)	5,06 (2,32)	IC 95% 4,68-5,45
Histopatología		
Ca invasor NOS	127 (90)	
GH3	104 (74)	
Ki67	70% (10-90)	
Estadio (%)		
I	17 (12,1)	
IIA	28 (20)	
IIB	28 (20)	
IIIA	34 (24,3)	
IIIB	8 (5,7)	
IIIC	1 (0,7)	
IV	5 (3,6)	
Quimioterapia neoadyuvante (%)		
	87 (62)	
Tipo de cirugía		
Mastectomía	56	
Cuadrantectomía	75	
Sin cirugía	9	
Linfadenectomía axilar	100	
Biopsia GC	16	
pCR (%)	28 (32)	
Quimioterapia adyuvante (%)		
	46 (32)	
Radioterapia (%)		
	106 (75,7)	
Eventos (%)		
Óbitos	17 (12,1)	
Recaídas	29 (20,7)	
Seguimiento en meses Mediana (min-máx) 38,05 (1-161)		

Notas: NOS: *Not otherwise specified*; GC: Ganglio centinela; GH: Grado histológico; IC: Intervalo de confianza; DE: Desvío Estándar.

Se consideraron como progresión de enfermedad o recaída a aquellas que en el seguimiento presentaron lesiones compatibles con recurrencia locorregional o secundarismo, evidenciadas tanto en el examen físico como en estudios complementarios y/o anatomía patológica.

Se definió como sobrevida libre de enfermedad (SLE) al tiempo en meses desde la fecha del diagnóstico histológico hasta la recaída o muerte, y sobrevida global (SG) desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte por enfermedad. Se determinaron como eventos en el seguimiento la recaída o el óbito de las pacientes.

Análisis estadístico: Para el objetivo descriptivo se calcularon los resultados en frecuencias, medias, desvío estándar, mediana y rango, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. En cada variable se indagó normalidad de la distribución de observaciones por Test Shapiro-Wilks y de Kolmogorov-Smirnov con nivel estipulado de significación: $p < 0.05$. Para determinar los factores pronósticos, se realizó un modelo de regresión logística binaria para variables dicotómicas y multinomial para las categóricas discretas. Se determinaron Odds Ratios y sus respectivos IC 95%. Se estimó mediante el método de Kaplan-Meier la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global para todas las pacientes. Los IC para la sobrevida se calcularon mediante el método de Greenwood. Además, se determinó la sobrevida según los factores pronósticos. Para realizar las comparaciones, se utilizó el test de Mantel-Cox. Para procesamiento de los datos, se empleó el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics 21.

RESULTADOS

Las características clínico-demográficas de la población de pacientes con cáncer de mama Triple Negativo se muestran en la Tabla I.

Tabla II. Factores pronósticos para el desarrollo de evento (muerte y/o recidiva)

Factores	p	or	IC 95%	
Edad	0,471	1,012	0,98	1,045
Menopausia	0,487	0,769	0,367	1,611
Tamaño tumoral	0,597	0,808	0,366	1,784
Grado histológico	0,631	0,808	0,338	1,929
Tipo histológico	0,916	1,058	0,375	2,982
Estadios	0,011	1,661	1,261	1,998
Ganglios axilares	0,364	1,454	0,648	3,263
Ki67	0,261	0,655	0,314	1,369
Ki67 postoperatorio	0,267	1,591	0,7	3,614
Reducción del Ki67	0,04	0,894	0,793	0,923
Quimioterapia neoadyuvante	0,66	1,187	0,553	2,549
Quimioterapia adyuvante	0,908	0,955	0,434	2,099
Radioterapia	0,383	0,685	0,292	1,603
Respuesta patológica completa	0,034	0,272	0,082	0,905

El promedio de edad de la serie fue de 51 años (+/- 11 años). El 74% fueron pacientes múltiples y el 52% menopáusicas. Presentó antecedentes familiares de primer y segundo grado un 25% de las pacientes, con antecedentes personales oncológicos y/o patologías que implicaron cambios en la conducta terapéutica en un 14%.

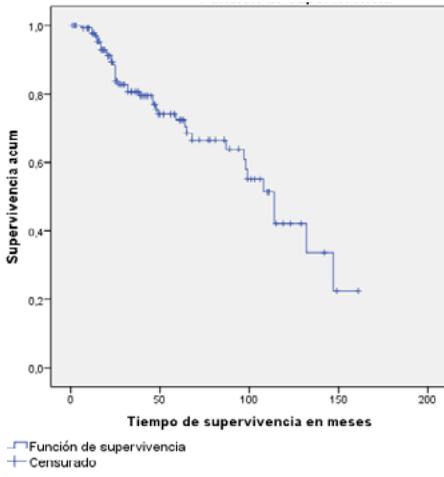
En cuanto a la manera de presentación, el tamaño promedio del tumor fue de 5 cm (+/- 2,3 cm), presentando compromiso axilar en la mitad de los casos. El carcinoma invasor NOS (*Not otherwise specified*) fue el más frecuente (90%). El grado histológico (GH) más frecuente fue el 3, representando el 74% de la serie (según Score de Nottingham), con un promedio de Ki67 de 70%. El estadio clínico más frecuente fue el IIIA (24%), seguido por el IIA y IIB (20% ambos).

El tratamiento quimioterápico fue neoadyuvante en el 62% y adyuvante en el 32%, encontrándose respuesta patológica completa en el 32% de las primeras. Las cirugías más frecuentemente realizadas fueron la cuadrantectomía y la linfadenectomía axilar. Recibió radioterapia el 76% de las pacientes. La mediana de seguimiento fue de 38 meses (1-161).

En el análisis multivariado se exploraron diferentes modelos apelando a distintas combinaciones de las covariables disponibles. Los resultados del mejor modelo se muestran en la Tabla II. Los factores pronósticos dependientes fueron el estadio, la reducción del Ki67 postneoadyuvancia y la respuesta patológica completa (pCR). El resto de los factores no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

En el seguimiento se constataron eventos en 40 pacientes: 29 recaídas (tanto locorregional como a distancia) y 17 óbitos (se registraron ambos eventos en la misma paciente en el caso de aplicar). En los Gráficos 1 y 2 y Cuadros 1 y 2 pueden observarse la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en función del tiempo. En el Gráfico 3 y el Cuadro 3 se ilustra la supervivencia en función de la respuesta patológica completa, en el Gráfico 4 y Cuadro 4 en función del descenso del Ki67 post neoadyuvancia y en el Gráfico 5 y Cuadro 5 en función de los estadios de inicio.

Gráfico 1. Supervivencia libre de enfermedad (recada o muerte)

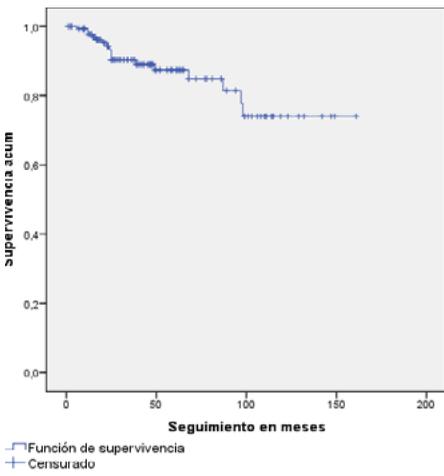


Cuadro 1. Medias y medianas del tiempo de supervivencia (Gráfico 1)

Media ^a			Mediana		
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%
Límite inferior		Límite superior	Límite inferior		Límite superior
101,240	6,552	88,399 114,082	114,000	9,736	94,916 133,084

Nota: ^a La mediana de supervivencia fue 114 meses (ic 95 a 133).

Gráfico 2. Supervivencia global

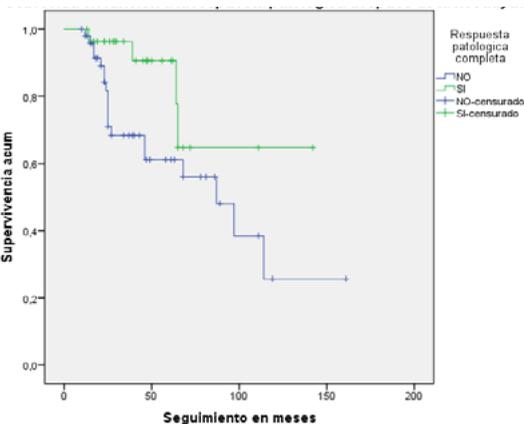


Cuadro 2. Medias y medianas del tiempo de supervivencia (Gráfico 2)

Media ^a			Mediana		
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%
Límite inferior		Límite superior	Límite inferior		Límite superior
134,226	6,090	122,289 146,163	.	.	.

Nota: ^a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfico 3. Sobrevida en función de la respuesta patológica completa



Cuadro 3. Comparaciones globales. Medias y medianas del tiempo de supervivencia (Gráfico 3)

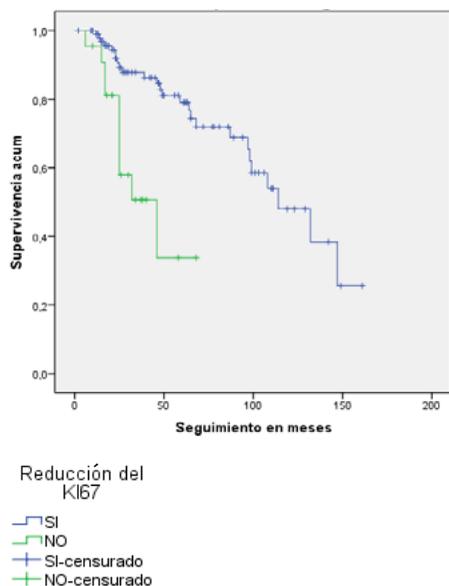
Comparaciones globales		
Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,943 1	0,047

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

pCR	Media ^a		Mediana		Intervalo de confianza al 95%
	Estimación	Error típico	Estimación	Error típico	
Límite inferior		Límite superior	Límite inferior		Límite superior
NO	85,825	11,148	63,974 107,675	87,000	17,537 52,628 121,372
SÍ	111,356	13,308	85,274 137,439	.	.
Global	97,189	9,951	77,685 116,692	97,000	19,151 59,465 134,535

Nota: ^a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfico 4. Sobrevida en función de la reducción del Ki67

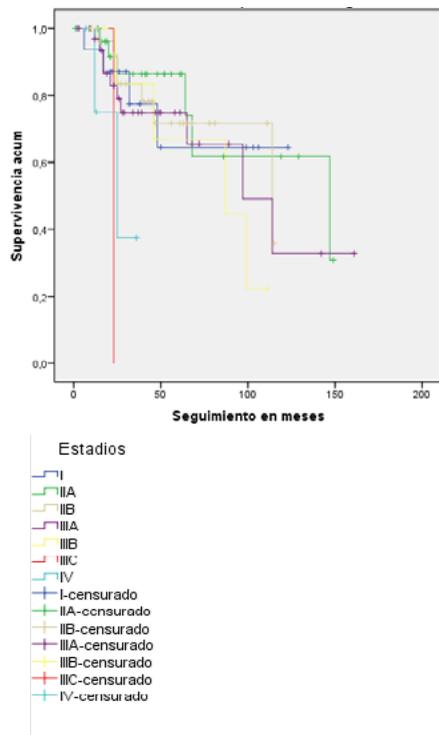


Cuadro 4. Comparaciones globales. Medias y medianas del tiempo de supervivencia (Gráfico 4)

Comparaciones globales								
Chi-cuadrado	gl		Sig.					
Log Rank (Mantel-Cox)	13,909		1		0,000			
Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Reducción del Ki67		Media ^a			Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		
Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	
SI	108,703	7,229	94,535	122,871	114,000	15,358	83,897	144,103
NO	41,489	5,603	30,507	52,472	46,000	13,917	18,722	73,278
Global	101,161	6,930	87,577	114,744	108,000	9,757	88,875	127,125

Nota: ^a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfico 5. Sobrevida en función de los estadios



Cuadro 5. Comparaciones globales. Medias y medianas del tiempo de supervivencia (Gráfico 5)

Comparaciones globales								
Chi-cuadrado	gl		Sig.					
Log Rank (Mantel-Cox)	5,076		1					
Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Estimación		Media ^a			Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		
Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	
1,00	90,115	13,734	63,196	117,033
2,00	110,351	14,329	82,266	138,435	147,000	59,353	30,668	263,332
3,00	90,719	8,375	74,304	107,133	114,000	49,040	17,881	210,119
4,00	98,229	14,076	70,641	125,817	97,000	24,770	48,450	145,550
5,00	77,667	13,140	51,913	103,420	87,000	41,000	6,640	167,360
6,00	23,000	,000	23,000	23,000	23,000	.	.	.
7,00	25,875	4,955	16,163	35,587	25,000	9,929	5,539	44,461
Global	102,237	7,415	87,703	116,771	114,000	10,751	92,929	135,071

Nota: ^a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

DISCUSIÓN

Desde la publicación de Perou y cols.¹⁴ en el año 2000, llamamos cáncer de mama Triple Negativo al que no expresa receptores hormonales y HER2. Suele referirse a estos tumores como “basales”, siendo esta interpretación imprecisa, ya que, a pesar de ser su subtipo histológico más frecuente, existen otros subtipos (Lehmann y cols.),⁷ por lo que los términos Triple Negativos y basales no pueden usarse como sinónimos.

De determinarse la presencia de citoqueratinas 5/6 y receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), los tumores Triple Negativos podrían ser divididos en subtipos basal y normal.¹⁵ Debido a que hasta ahora esta distinción no modifica la conducta terapéutica, dicha determinación no se realiza en nuestro hospital.

El cáncer de mama Triple Negativo reúne así a un grupo de tumores con conductas biológicas diferentes, pero que comparten un abordaje diagnóstico y terapéutico similar. Los factores de riesgo para este tipo de cáncer no están del todo dilucidados. En el afán de poder identificarlos es que varios estudios han analizado las características epidemiológicas de este tipo de tumores.

Como hemos dicho anteriormente, respecto del cáncer de mama Triple Negativo, la población afectada suele ser más joven, presentándose mayoritariamente en pacientes premenopáusicas y con antecedentes familiares. Dichas características se repiten en nuestra serie.

El embarazo temprano, considerado factor protector en el cáncer de mama con receptores hormonales positivos, parecería tener el efecto contrario en el cáncer de mama Triple Negativo. Phipps *et al.*¹⁶ refieren haber encontrado que las mujeres multíparas tienen un riesgo relativo de 1,4 de desarrollar cáncer de mama Triple Negativo; sin embargo, reportaron un 22% de menos riesgo de desarrollar un tumor hormonodependiente. Dicho patrón se repite en nuestro estudio, siendo el 74% de las pacientes multíparas.

No existe asociación entre el fenotipo Triple Negativo con el consumo de tabaco o alcohol, a diferencia de la ligera asociación positiva que tiene la ingesta de estas sustancias con los tumores de la mama que expresan receptores hormonales.¹⁷

La bibliografía internacional reporta mayor grado histológico, tamaño tumoral y compromiso ganglionar en los tumores Triple Negativos respecto del resto de los tumores de mama.¹⁻⁵ El grado histológico de nuestras pacientes así como el tamaño tumoral fueron mayores que los reportados por la bibliografía (74 *versus* 66% y 5 *versus* 2,2 cm, respectivamente), con un compromiso axilar similar (50% *versus* 38-54%).^{6, 18} Estas

diferencias en nuestras pacientes podrían deberse, en parte, al retraso de la consulta inicial y del diagnóstico, tal vez influenciado por los obstáculos y falencias que presenta nuestro sistema de salud pública, considerando que nuestro hospital es un centro oncológico estatal que atiende mayoritariamente a pacientes con carencias y dificultades en el acceso a la red de salud.

Actualmente el tratamiento sistémico se realiza con quimioterapia, debido a la ausencia de blancos terapéuticos definidos, con resultados controversiales. Es en el marco de la quimioterapia neoadyuvante donde se puede demostrar la quimiosensibilidad de este tipo de tumores. En un metaanálisis del año 2014 se publicaron tasas de pCR del 28,9% en tumores Triple Negativos sometidos a quimioterapia neoadyuvante (*versus* el 12,5% en tumores no Triple Negativos).¹⁹ En nuestra serie observamos una pCR de 32%, incluyendo al tumor *in situ* residual. Existen trabajos que demuestran la relación entre respuesta patológica y sobrevida libre de enfermedad, siendo considerada la pCR por algunos autores como factor pronóstico y coincidiendo con nuestro análisis.^{20, 21} Paradójicamente, a pesar de tener las mayores tasas de respuesta, pueden estar asociados a peores resultados en sobrevida respecto de los demás subtipos tumorales, esto debido seguramente a su agresividad característica.

En concordancia con los hallazgos de nuestro estudio, se ha reportado en la bibliografía la relación entre el descenso del Ki67 y la evolución de la enfermedad. Xing Tan y cols., n su serie de 183 pacientes con cáncer de mama, incluyendo 61 pacientes con tumores Triple Negativos, describieron la asociación de la variabilidad del Ki67 con la neoadyuvancia y la sobrevida libre de enfermedad.²²

Sobre la base de la evidencia antes citada y entendiéndose al cáncer de mama Triple Negativo como la enfermedad heterogénea que es, se hace evidente la necesidad de estratificar a este tipo de tumor en subtipos e identificar marcadores o blancos que puedan permitir un tratamiento dirigido. La clasificación propuesta por Lehmann y cols.⁷ intenta responder a esta necesidad, y seguramente en un futuro próximo pueda ser aplicada en nuestro medio.

Hay nuevos agentes biológicos (terapias dirigidas) en estudios de investigación clínica, –como, por ejemplo, bloqueantes del receptor de andrógeno (Bicalutamida) e inhibidores de la PARP (Olaparib, Iniparib, Veliparib, entre otros–^{23, 24} algunos de los cuales se encuentran ya en uso en la Argentina.

CONCLUSIONES

Las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo que fueron tratadas en nuestro medio presentaron características clínico-patológicas similares a otros reportes, con diferencia en el estadio de presentación, el cual fue mayor en nuestra población.

Del análisis multivariado rescatamos que los factores pronósticos dependientes fueron el estadio de presentación (factor de riesgo), la respuesta patológica completa y la reducción del Ki67 post neoadyuvancia (factores protectores).

REFERENCIAS

1. Suresh P, Batra U, Doval DC. Epidemiological and clinical profile of triple negative breast cancer at a cancer hospital in North India. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2013; 34: 89-95.
2. Yildiz B, Fidan E, Aydin F *et al.* Clinicopathological characteristics of triple- negative breast cancers in the northeast region of Turkey. *Balkan Med J* 2014; 31: 126-31.
3. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL *et al.* The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1071.
4. Chacón R, Costanzo M. Triple negative breast cancer. *Breast Cancer Research* 2010; 12 (2): S3.
5. Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE *et al.* A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (5):1108-12.
6. Livasy CA, Karaca G, Nanda R *et al.* Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19: 264.
7. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y *et al.* Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121 (7): 2750-67.
8. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME *et al.* Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* 2012; 118: 5463.
9. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (5): v8-v30.
10. Jiao Q, Wu A, Shao G, *et al.* The latest progress in research on triple negative breast cancer (TNBC): risk factors, possible therapeutic targets and prognostic markers. *J Thorac Dis* 2014; 6 (9): 1329-35.
11. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M *et al.* American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2784.
12. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG *et al.* Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997.
13. Academia Nacional de Medicina. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de Mama: Pautas para el seguimiento de pacientes asintomáticas luego del tratamiento primario con intención curativa. Argentina, 2007.
14. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
15. Korbenfeld E. Características clínicas y tratamiento actual del cáncer de mama triple negativo. *Rev Arg de Mast* 2009; 28 (99): 144-51.

16. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller LH *et al.* Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (6): 470-7.
17. Kabat GC, Kim M, Phipps AI, Li CI, Messina CR, Wactawski-Wende J *et al.* Smoking and alcohol consumption in relation to risk of triple-negative breast cancer in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2011; 22 (5):775-83.
18. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI *et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429-4434.
19. Wu K, Yang Q, Liu Y, Wu A, Yang Z. Meta-analysis on the association between pathologic complete response and triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 95.
20. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR *et al.* Response to neoadjuvant therapy and longterm survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275.
21. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU *et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796.
22. Qi-Xing Tan, Qing-Hong Qin *et al.* Prognostic value of Ki67 expression in HR-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7 (10): 6862-6870.
23. Yadav B, Sharma S, Chanana P, Jhamb S. Systemic treatment strategies for triple-negative breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5 (2): 125-33.
24. Tomao F, Papa A, Zaccarelli E *et al.* Triple-negative breast cancer: new perspectives for targeted therapies. *Oncotargets and Therapy* 2015; 8: 177-93.

DEBATE

Dr. Terrier: Consideramos el trabajo de la Dra. Orban.

Dr. Mc Lean: Felicitaciones por el trabajo. Me parece muy prolijo. Una pregunta y después, en todo caso, un comentario. Vos decís que incluyeron pacientes con receptores negativos y HER2 con modo hipogénico, con 0, 1 y 2.

Dra. Orban: Que a la amplificación resultaron negativos. Cuando hay alguna duda, se hace el FISH, y si es negativo se incluye como Triple Negativo.

Dra. Frahm: Felicitaciones por el trabajo. Mi pregunta: quisiera saber si las determinaciones de los factores pronósticos se hicieron siempre en un mismo laboratorio o tenían diferentes resultados.

Dra. Orban: Siempre se hacen en nuestro hospital. Habitualmente si son de la red municipal no es necesario revisarlos, pero la Dra. Costa siempre

los revisa. A menos que no haya reactivos y sea muy confiable la patología, se revisan siempre.

Dra. Frahm: ¿El Ki67 también lo hicieron siempre en el mismo lugar?

Dra. Orban: No todas absolutamente tienen valoración, porque eso también tiene que ver con la falta de insumos a veces; pero la gran mayoría tiene valoración del Ki67, y se hace también siempre dentro del Hospital.

Dr. Terrier: Quisiera preguntarte también sobre lo mismo. ¿Podrías explicar un poco más el descenso del Ki67, es decir, qué definieron como descenso?

Dra. Orban: Cuando medimos el Ki67 en la biopsia, en la pieza quirúrgica lo volvemos a medir; y ahí evaluamos la variabilidad o el descenso. Obviamente, en las pacientes con respuesta patológica completa no hay Ki67 que medir,

de modo que esas pacientes no tienen que ver con este análisis. Igual, los dos resultaron pronósticos, pero tiene que ver con esto, con el descenso constatado del Ki67 entre biopsia y pieza quirúrgica.

Dr. Terrier: ¿No puede precisar más en cuánto bajaba?

Dra. Orban: No.

Dra. Montoya: Te felicito por el trabajo. Sería interesante una consideración: saber con respecto al tamaño de presentación de los otros subtipos moleculares, qué media de tamaño tenían; porque quizá puede ser una característica de tu población. Eso es algo que sería interesante comparar en algún momento. Y algo más con respecto al Ki67: me parece interesante el concepto como factor pronóstico, pero, en realidad, solamente esa modificación del Ki67 pudo ser evaluada en un 60% de la población –que fue el que se sometió a neoadyuvancia–, con lo cual como variable estadística no es una variable que pueda ser considerada en la totalidad de la muestra. Entonces, puede tener sus bemoles.

Dr. Urrutia: En primer lugar, deseo felicitarla por el trabajo. Es un tema interesante y muy desgraciado. La pregunta es corta. Vi que hicieron vaciamiento axilar en el 100% de los casos.

Dra. Orban: No era porcentaje, era número de pacientes. Igualmente tiene razón lo que decía la Dra. Montoya: tenemos una población con tumores localmente avanzados respecto del resto de la población; así que la mayoría de nuestras pacientes vienen con axila positiva y tumores grandes. Aproximadamente la mitad de las pacientes tenían axila positiva, pero postneoadyuvancia todas van a linfadenectomía.

Dr. Urrutia: O sea, después de neoadyuvancia tampoco hacen ganglio centinela.

Dra. Orban: Lo estamos estudiando, pero todavía no es estándar para nosotros no hacer la linfadenectomía.

Dr. Tierrier: Muchas gracias, doctora.