

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“SUPERVIVENCIA DE PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE-NEGATIVO”**

Estudio realizado en 68 pacientes femeninas tratadas
en el Instituto de Cancerología y Hospital
“Dr. Bernardo del Valle S.” 2009-2010

julio 2012

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

Luis Rodolfo Godoy González

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre de 2012



Guatemala, 30 de agosto del 2012

Doctor
Edgar Rodolfo de León Barillas
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. de León:

Le informo que el estudiante abajo firmante:

Luis Rodolfo Godoy González

Presentó el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

**"SUPERVIVENCIA DE PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE-NEGATIVO"**

Estudio realizado en 68 pacientes femeninas tratadas
en el Instituto de Cancerología y Hospital
"Dr. Bernardo del Valle S." 2009-2010

julio 2012

Del cual como asesor, co-asesora y revisor nos responsabilizamos por la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

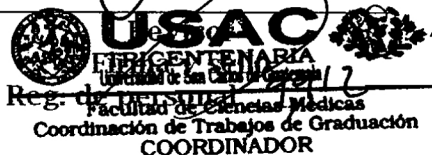
EDUARDO CHARZOUZI B.

**MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 9939**

Asesor
Firma y sello

Dra. Gloria Ucamp
Ginecologa y Obstetra
Col. No. 10,436

Co-asesora
Firma y sello





El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

El estudiante:

Luis Rodolfo Godoy González

200510085

ha cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**“SUPERVIVENCIA DE PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE-NEGATIVO”**

**Estudio realizado en 68 pacientes femeninas tratadas
en el Instituto de Cancerología y Hospital
“Dr. Bernardo del Valle S.” 2009-2010**

julio 2012

Trabajo asesorado por el Dr. Eduardo Naufal Gharzouzi Bassila, co-asesorado por la Dra. Gloria Verónica Ocampo Antillón y revisado por el Dr. Edgar Rodolfo de León Barillas, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, treinta de agosto del dos mil doce

**DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO**





El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que el estudiante:

Luis Rodolfo Godoy González

200510085 ✓

ha presentado el trabajo de graduación titulado:

**“SUPERVIVENCIA DE PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE-NEGATIVO”**

Estudio realizado en 68 pacientes femeninas tratadas
en el Instituto de Cancerología y Hospital
“Dr. Bernardo del Valle S.” 2009-2010

julio 2012

El cual ha sido revisado y corregido y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se le autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, treinta de agosto del dos mil doce.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. Edgar de León Barillas
Coordinador



Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la supervivencia de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple-negativo tratadas en el Instituto de Cancerología y Hospital “Bernardo del Valle S.” durante el periodo 2009-2010. **METODOLOGÍA:** Se estudió una cohorte de 68 pacientes tratadas por cáncer de mama triple-negativo en 2009 y 2010 en el Instituto de Cancerología de Guatemala. Se determinó el periodo libre de enfermedad y supervivencia de estas pacientes aplicando análisis de supervivencia por medio de las curvas Kaplan-Meier. **RESULTADOS:** El cáncer de mama triple-negativo se da a una media de edad de 49 años. Se presenta en etapas avanzadas (Estadio III - 50%). Presenta una tasa de recurrencia de 41.18%. La media de período libre de enfermedad fue de 29 meses y la media de supervivencia fue de 38 meses. El estadio IV presentó un periodo libre de enfermedad de 4 meses (IC 95% - 0.000 – 10.952) y una supervivencia de 10 meses (IC 95% - 4.652 – 14.648). La cirugía, quimioterapia y radioterapia combinadas presentaron un período libre de enfermedad de 32 y 31 meses en estadios tempranos y avanzados respectivamente; y una supervivencia de 36 y 44 meses para estadios tempranos y avanzados respectivamente. **CONCLUSIONES:** El cáncer de mama triple-negativo aparece principalmente en pacientes premenopáusicas y se detecta en estadios avanzados que por lo general son agresivos. El tratamiento multidisciplinario presenta mejor expectativa en cuanto a período libre de enfermedad y supervivencia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, receptores hormonales, triple negativo, ginecología oncológica, análisis de supervivencia.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	01
2. OBJETIVOS.....	03
3. MARCO TEÓRICO.....	05
3.1 Contextualización del área de estudio	05
3.2 Historia	05
3.3 Anatomía funcional de la mama	06
3.4 Fisiología de la mama	08
3.5 Demografía del cáncer de mama	09
3.6 Epidemiología.....	10
3.7 Factores de riesgo	12
3.8 Estadíaje	17
3.9 Pronóstico y factores predictivos.....	19
3.10 Signos y síntomas	22
3.11 Cáncer de mama Triple-Negativo.....	23
3.12 Tratamiento.....	32
4. HIPÓTESIS.....	43
5. METODOLOGÍA	45
5.1 Tipo y diseño de investigación	45
5.2 Unidad de análisis	45
5.3 Población y muestra.....	45
5.4 Criterios de inclusión y exclusión	45
5.5 Definición y operacionalización de variables	46
5.5.1 Variables a estudiar	46
5.5.2 Definición conceptual	46
5.5.3 Definición operacional	46
5.5.4 Tipo de variable	46
5.5.5 Escala de medición.....	46
5.5.6 Instrumento	46
5.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos ..	48
5.7 Aspectos éticos de la investigación	49
5.8 Procesamiento y análisis de datos	50
6. RESULTADOS	53
7. DISCUSIÓN.....	67
8. CONCLUSIONES	71
9. RECOMENDACIONES	73
10. APORTES.....	75
11. BIBLIOGRAFÍA	77
12. ANEXOS	81

1. INTRODUCCIÓN

Anualmente a nivel mundial 1 millón de mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama convirtiéndolo en la malignidad más frecuente en mujeres. En Guatemala para el año 2010 el cáncer de mama fue la segunda malignidad más frecuente en mujeres luego del cáncer cervicouterino. (6, 17)

En los últimos años se ha prestado un particular interés ante la descripción del subtipo de cáncer de mama “Triple-Negativo”, el cual se caracteriza por la ausencia de expresión del receptor de estrógeno, receptor de progesterona y receptor de proteína del factor de crecimiento epidérmico humano 2, de donde deriva el término. Este subtipo representa del 10 al 20% de las malignidades de la mama. En Guatemala el Instituto de Cancerología presenta reportes de una incidencia de Triple-Negativo del 23% de los casos de cáncer de mama tratados en la institución. (4, 6, 9)

En Guatemala no se cuenta con estudios que determinen el comportamiento del cáncer de mama triple-negativo luego de su diagnóstico y el subsecuente tratamiento por lo que no se ha podido evaluar los alcances prácticos de las terapias ofrecidas ni tampoco se ha podido comparar con estudios de otros países que puedan comparar las características y el perfil demográfico de las pacientes de nuestro país.

Luego de la revisión de historias clínicas se realizó un análisis de supervivencia de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple-negativo tratadas en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” en el periodo 2009-2010 aplicando las curvas de Kaplan-Meier.

Se encontró una media de edad al momento del diagnóstico de 49 ± 12.08 años. La etapa clínica de presentación mas frecuente fue el estadio III con un 50% de los casos. Hubo una tasa de recurrencia de la enfermedad de 41.18%; con una recurrencia local y sistémica de 13.23% y 27.94% respectivamente. La media de período libre de enfermedad fue de 29 meses y la media de supervivencia fue de 38 meses. El estadio IV presentó menor supervivencia con un periodo libre de enfermedad de 4 meses y una supervivencia de 10 meses.

El tratamiento multidisciplinario en el cual se combina cirugía, quimioterapia y radioterapia presento mejor supervivencia con un periodo libre de enfermedad de 32 meses en pacientes con estadios tempranos y 31 meses en estadios avanzados; y una supervivencia de 36 y 44 meses en estadios tempranos y avanzados respectivamente.

2. OBJETIVOS

2.1 General:

Determinar cómo es la supervivencia de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple-negativo tratadas en el Instituto de Cancerología y Hospital “Bernardo del Valle S.” durante el periodo 2009-2010

2.2 Específicos:

2.2.1 Determinar cuál es la edad afectada con más frecuencia por cáncer de mama triple-negativo.

2.2.2 Mostrar cual es el estadio clínico de presentación más frecuente en pacientes con cáncer de mama triple-negativo.

2.2.3 Demostrar cuáles son las tasas de recurrencia en pacientes tratadas por cáncer de mama triple negativo.

2.2.4 Estimar la media del período libre de enfermedad en pacientes tratadas por cáncer de mama triple-negativo.

2.2.5 Estimar la media de supervivencia en pacientes tratadas por cáncer de mama triple-negativo.

2.2.6 Señalar que estadio clínico en las pacientes con cáncer de mama triple-negativo presenta menor período libre de enfermedad y supervivencia.

2.2.7 Señalar que esquema de tratamiento recibido por las pacientes con cáncer de mama triple-negativo presenta mayor período libre de enfermedad y supervivencia.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 CONTEXTUALIZACION DEL ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se llevo a cabo en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” (INCAN) el cual fue fundado en 1,969 por iniciativa de la Liga Nacional contra el Cáncer la cual es una asociación apolítica, sin fines de lucro, que tiene por objeto promover la organización y realización en la República de Guatemala de la lucha contra el cáncer y todas sus manifestaciones, actuando por sí misma y en cooperación con los organismos oficiales y privados, cuyos fines sean análogos a ella.

El INCAN es el único centro de referencia en Guatemala dedicada por completo para el diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y recuperación de los paciente referidos de toda la republica con riesgo, sospecha o diagnóstico confirmado de cáncer en todas sus manifestaciones.

Para el año 2010 el registro hospitalario del INCAN reporta un total de 19,752 re consultas atendidas y un total de 6,265 nuevas consultas; con un total de 3,160 casos nuevos detectados con neoplasia maligna de los cuales el 71.1% fueron pacientes femeninos siendo el 25.4% de estas provenientes del departamento de Guatemala. El 17.8% de los casos nuevos detectados en mujeres correspondieron a cáncer de mama siendo en un 55.5% en el grupo etario de los 45 a 64 años. (1)

Entre 2009 y 2010 se le realizo estudios de inmunohistopatología a 367 casos de cáncer de mama de los cuales 86 casos (23.43%) fueron reportados como receptores Triple-Negativo.

3.2 HISTORIA

El cáncer de mama es una de las patologías tumorales que se conoce desde antiguas épocas; ejemplo de esto se pueden encontrar en el papiro egipcio de Edwin Smith que data entre 3000 y 2500 a. C. en el cual se describen enfermedades mamarias.

Hipócrates (460-370 a.C.) fue el primero en establecer la diferencia entre los tumores benignos y malignos.

Celso (siglo I d.C.) cuenta con la primera descripción clínica del cáncer de mama.

Galeno (131-201 d.C.) describió también con detalle el cáncer de mama, aunque nunca mencionó las metástasis ni las causas de muerte.

Ambrose Paré (1510-1590) describió la importancia de la tumefacción de los ganglios linfáticos axilares. (13)

Luego de los adelantos médicos que se dieron durante el renacimiento para el siglo XIX con el advenimiento de la anestesia y los principios de la antisepsia se inician avances importantes en el campo de la cirugía de la mama con importantes contribuciones como las de Paget, Moore, Lister, Petit y Peyrilhe. Y para fines de siglo Halsted introdujo los principios de la mastectomía radical.

En el siglo XX Patey y Handley introdujeron los tratamientos quirúrgicos conservadores así como se potencio el uso de la biopsia como método diagnóstico. También en las últimas décadas se han dado grandes avances en el campo de los estudios de imagen, la quimioterapia, radioterapia así como la investigación del componente bioquímico, histológico y hereditario en la etiología y tratamiento del cáncer de mama (14).

3.3 ANATOMÍA FUNCIONAL DE LA MAMA

La mama está compuesta de 15 - 20 lóbulos, cada uno de los cuales está compuesto de varios lobulillos. Cada lóbulo de la mama termina en un conducto lactífero (2 - 4 mm de diámetro), el cual se abre a través de un orificio (0.4 – 0.7 mm de diámetro) hacia la ampolla del pezón. Los ligamentos suspensorios de *Cooper* son bandas fibrosas de tejido conectivo que viajan a través de la mama los cuales se insertan perpendicularmente en la dermis y proveen soporte estructural. La cola axilar de *Spence* se extiende lateralmente a través del pliegue axilar anterior. El cuadrante superior externo de la mama contiene el mayor volumen de tejido que los otros cuadrantes. (15)

3.3.1 Vascularización, inervación y linfáticos.

La mama recibe su aporte sanguíneo de ramas perforantes de la arteria mamaria interna; ramas laterales de las arterias intercostales posterior; y ramas de la arteria axilar, incluyendo la torácica superior, torácica lateral, y ramas pectorales de la arteria toracoacromial. Las venas y los vasos linfáticos de la mama siguen el mismo trayecto de las arterias con el drenaje venoso hacia la axila.

El plexo venoso vertebral de *Batson* representa la comunicación entre los vasos intercostales posteriores y el plexo vertebral y esta comunicación es manifiesta cuando se incrementa la presión intraabdominal, al no disponer estas venas de sistema valvular, por lo que puede considerarse como una segunda vía venosa de metástasis del cáncer de mama hacia las vertebrae, cráneo, huesos pélvicos y sistema nervioso central.

Las ramas cutáneas laterales del tercer al sexto nervio intercostal proveen inervación sensorial a la mama y a la pared antero lateral del pecho. El nervio intercostobraquial es la rama cutánea lateral del segundo nervio intercostal.

Los límites para el drenaje linfático de la axila no están bien demarcados, y suele haber una considerable variación en la posición de los nódulos linfáticos axilares. Los 6 grupos de nódulos linfáticos axilares reconocidos por los cirujanos son: el grupo venoso axilar (lateral); el grupo mamario externo (anterior o pectoral); el grupo escapular (posterior o subescapular); el grupo central; el grupo subclavicular (apical); y el grupo interpectoral de *Rotter*.

Los grupos de nódulos linfáticos son niveles asignados de acuerdo a su relación con el musculo pectoral menor. Los nódulos linfáticos localizados lateral o bajo el borde inferior del musculo pectoral menor son referidos como el *nivel I* de nódulos linfáticos, los cuales incluyen la vena axilar, mamaria externa, y grupos escapulares.

Los nódulos linfáticos localizados superficial o bajo el pectoral menor son el *nivel II*, los cuales incluyen los grupos centrales e interpectores. Los nódulos linfáticos localizados medial o sobre el borde superior del pectoral menor son el *nivel III*, lo que los convierte en el grupo subclavicular. Los nódulos linfáticos axilares usualmente reciben más del 75% del drenaje linfático de la mama. (15)

3.4 FISIOLOGÍA DE LA MAMA

3.4.1 Desarrollo y función de la mama.

El desarrollo y función de la mama son iniciados por una variedad de estímulos hormonales, incluyendo estrógenos, progesterona, prolactina, oxitocina, hormona tiroidea, cortisol y hormona del crecimiento. Los estrógenos, progesterona y la prolactina en especial tienen un profundo efecto trófico que son esenciales para un desarrollo y función normal de la mama.

Los estrógenos inician el desarrollo ductal, a pesar que la progesterona es responsable por la diferenciación del epitelio y el desarrollo lobulillar. La prolactina es el estímulo hormonal primario para la lactogénesis al final del embarazo y en el período postparto. Regula los receptores hormonales y estimula el desarrollo epitelial. La secreción de hormonas neurotrópicas desde el hipotálamo es responsable de la regulación de la secreción de las hormonas que afectan los tejidos mamarios.

Las gonadotropinas, hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo-estimulante (FSH) regulan la liberación de estrógeno y progesterona desde los ovarios. En contraste la liberación de LH y la FSH de las células basofílicas de la pituitaria anterior es regulada por la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) desde el hipotálamo. Los efectos de la retroalimentación positiva y negativa del estrógeno y progesterona circulantes regulan la secreción de LH, FSH y GnRH. (15)

3.5 DEMOGRAFÍA DEL CÁNCER DE MAMA

3.5.1 Edad y sexo

La incidencia proporcional mujer / hombre, es 100 / 1 en todo el mundo. Se observa un aumento creciente de los índices de incidencia específica por edades, hasta la edad de la menopausia. La probabilidad de presentación, aumenta progresivamente desde los 30 años, y sigue un incremento formando dos picos de máxima incidencia: entre los 35 y 45 años y el segundo después de los 55 años. (13)

3.5.2 Diferencias internacionales

Existe una variación de por lo menos 5 veces en la incidencia de la enfermedad, entre todos los países, aunque esta diferencia, tiende a disminuir. En los países en vías de desarrollo se reconocen índices menores que en los países altamente desarrollados. También se reconocen diferencias en distintas regiones de un mismo país.

Actualmente el riesgo de padecer de cáncer de mama en los Estados Unidos está estimado en 12.7% para todas las mujeres, 13.3% para mujeres blancas no hispanas, y 9.98% para mujeres negras. En general las tasas de incidencia anual en mujeres negras (119.4/100,000) y mujeres hispanas/latinas (89.9/100,000), se han mantenido estables desde principios de 1990s, y han estado más debajo de la incidencia anual en mujeres blancas (141.1/100,000). Sin embargo, las mujeres afroamericanas son más propensas que la mujer blanca a ser diagnosticadas con tumores más grandes y en estadios avanzados. (16)

3.5.3 Razas

El predominio de incidencia, corresponde claramente a las mujeres de raza blanca, aún dentro de una misma región, tratándose de inmigrantes, aunque con un índice mayor que en sus lugares de origen.

Caso especial en el fenotipo Triple-negativo en el cual la prevalencia más alta corresponde a las mujeres afroamericanas pre menopáusicas siendo casi el doble en comparación con las mujeres blancas y latinas. Se reporta que el 39% de las mujeres afroamericanas diagnosticadas con malignidad en mama corresponden al subtipo triple-negativo. (2, 4).

3.5.4 Estrato social

La mortalidad por cáncer de mama, y también la incidencia de aparición, es mayor en los estratos económicos más elevados, definidos sobre la base de salario, educación o profesión.

3.5.5 Tendencias seculares

Si bien se han demostrado escasas variaciones en los índices de incidencia y mortalidad en los últimos 30 años, es posible apreciar una ligera tendencia creciente en todos los rangos de edades. Como ya hemos mencionado antes, esta tendencia es más elevada en países en vías de desarrollo de Asia, Europa Central y algunos países de Sudamérica. Esto último puede ser debido solamente a una mejoría en los métodos de registro y en la implementación de los programas de detección poblacional.

3.6 EPIDEMIOLOGÍA

En los últimos 25 años las tasas de incidencia de cáncer de mama se han elevado globalmente principalmente en países occidentales. Las razones de esto incluyen cambios en los patrones de reproducción, mayor tamizaje, cambios en la dieta y menor actividad física. (16)

En 2008, la American Cancer Society (ACS) estimó que había un aproximado de 1.4 millones nuevos casos de cáncer invasivo de mama a nivel mundial; de estas unas 170 mil son de fenotipo triple-negativo representando del 10 al 15% de todas las malignidades de la mama. (4, 6)

Actualmente el riesgo de padecer de cáncer de mama en los Estados Unidos está estimado en 12.7% para todas las mujeres, 13.3% para mujeres blancas no hispanas, y 9.98% para mujeres negras. En general las tasas de incidencia anual en mujeres negras (119.4/100,000) y mujeres hispanas/latinas (89.9/100,000), se han mantenido estables desde principios de 1990s, y han estado más debajo de la incidencia anual en mujeres blancas (141.1/100,000). Sin embargo, las mujeres afroamericanas son más propensas que la mujer blanca a ser diagnosticadas con tumores más grandes y en estadios avanzados. (16)

En Estados Unidos el cáncer de mama tiene la mayor incidencia entre las malignidades de la mujer y representa la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en mujeres entre 45 a 55 años. En 2009 fueron diagnosticados un aproximado de 192,370 mujeres norteamericanas y murió un estimado de 40,170 por esta enfermedad. Las tasas de mortalidad por cáncer de mama en Estados Unidos han disminuido continuamente en mujeres desde 1990. La mortalidad ha disminuido un 24% de 1990 al 2000 en mujeres entre 30 y 79 años. El mayor decremento en mortalidad se ha observado en mujeres menores de 50 años (3.3 % por año) comparado con el grupo de 50 años o mayores (2.0 % por año). (6, 16).

En cuanto al cáncer de mama Triple-Negativo la prevalencia más alta corresponde a las mujeres afroamericanas pre menopáusicas siendo casi el doble en comparación con las mujeres latinas. Se reporta que el 39% de las mujeres afroamericanas diagnosticadas con malignidad en mama corresponden al subtipo triple-negativo. También se reporta un considerable incremento en la paciente latina (2, 4). Usualmente es más común en mujeres jóvenes menores de 40 años con un OR de 1.53 (3), así como en individuos con mutaciones del BRAC1. (4, 6)

En Guatemala para el trienio 1995 a 1997 el Registro Nacional de Cáncer del INCAN reporta una tasa de frecuencia de cáncer de mama de 13.6 por cada 100,000 habitantes, con un 15% (323) de todos los casos siendo la segunda malignidad más frecuente en mujeres luego del cáncer cervicouterino (17).

Para 2008 se reportan 345 casos para un 16.7% de todas las malignidades diagnosticadas en mujeres en ese año, siendo el grupo etario más afectado las pacientes de 55 a 59 años y un 26.96% de los casos diagnosticado en estadio III (18). En 2010 fueron detectados 400 casos para un 17.8% de todas las malignidades en mujeres, es importante mencionar que para el año 2001 se detectaron 207 casos y 299 casos en 2006 (1). En cuanto a mortalidad en el trienio 1995-1997 el cáncer de mama fue responsable del 7.3% de todas las defunciones relacionadas a malignidad en mujeres siendo el grupo más afectado el de 45 a 49 años con un 13.7% de todos los casos (19).

El Instituto de Cancerología presenta reportes de una incidencia de Triple-Negativo del 27% de los casos de cáncer de mama tratados en la institución para el año 2010. (9)

3.7 FACTORES DE RIESGO

Un aumento en la exposición de estrógenos se asocia con un incremento en el riesgo para desarrollar cáncer de mama, así como una exposición reducida se piensa que es protectora. Correspondientemente, los factores que incrementan el número de ciclos menstruales, como una menarca temprana, nuliparidad y menopausia tardía se asocian a mayor riesgo. Niveles moderados de ejercicio y un período de lactancia más prolongado son factores que disminuyen el número total de ciclos menstruales, por lo cual son protectores (Tabla 1). La diferenciación terminal del epitelio de la mama asociado a un embarazo a término es también protectora, así como mayor edad del primer parto se asocia con una disminución del riesgo de padecer cáncer de mama. A continuación se discuten los distintos tipos de factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama por apartados. (8)

3.7.1 Antecedentes médicos y familiares

El riesgo de desarrollar un segundo carcinoma en una misma paciente, aumenta 6 veces su número de posibilidades que en el resto de la población. En aproximadamente el 0,5% de las pacientes que han padecido

un cáncer de mama unilateral, es posible predecir el desarrollo de un segundo cáncer primario, cada año, durante por lo menos 15 años.

Con respecto a las enfermedades benignas de la mama, la enfermedad fibroquística, el fibroadenoma, etc. los datos indican índices poco claros, aunque la relación con la hiperplasia epitelial e indicios histológicos de calcificación, parecen indicar un aumento del riesgo. También el riesgo se asocia con cánceres previos de ovario o de endometrio.

Hay también descripción de patrones mamográficos benignos que parecen estar relacionados con un riesgo asociado al desarrollo de un cáncer.

Hay una evidente predisposición familiar, que aumenta en relación directa con el número de afectados en la misma familia, y aún mayor si dicho familiar, lo es de primer grado y sigue aumentando si dicha enfermedad apareció antes de la menopausia. (20)

3.7.2 Factores menstruales y reproductores

El riesgo está aumentado en los casos de menarca de aparición temprana y la instalación de una menopausia tardía. La aparición de esta enfermedad, declina bruscamente con la aparición de la menopausia, de hecho, la menopausia artificial, inducida por un tratamiento médico tiene un efecto protector semejante al de una menopausia natural. Se reconoce el efecto protector de un primer embarazo de término en una edad temprana, como así también el de una progenie numerosa confiere un cierto grado de protección adicional. (20)

En dos investigaciones, se ha sugerido que el aborto durante el primer trimestre del embarazo antes del primer embarazo de término, se asocia con un riesgo sustancialmente aumentado, aunque esta conclusión no ha sido confirmada por otros estudios. Se le atribuye también a la lactancia un efecto protector, considerando la asociación entre el cáncer de mama y una lactancia infructuosa. (8)

3.7.3 Radiaciones Ionizantes

Son contundentes los indicios de los efectos de las radiaciones ionizantes sobre las mamas y el desarrollo del carcinoma, derivados de estudios de seguimiento de los sobrevivientes de las explosiones atómicas de Japón, y en mujeres expuestas a altas dosis de radiaciones ionizantes para el tratamiento de la tuberculosis y las mastitis.

3.7.4 Peso Corporal y Dieta

El riesgo es directamente proporcional al peso corporal relativo y se asocia con una probabilidad mayor de incidencia de 1,5 a 2 veces. Aunque este riesgo aumentado, parece limitarse a las pacientes post-menopáusicas. En la pre menopausia es posible relacionarlo con la mayor facilidad de diagnóstico en las mujeres más delgadas. La baja actividad física, la obesidad y la multiparidad presentan una alta asociación con el incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama triple-negativo (5)

3.7.5 Uso de hormonas con fines anticonceptivos y de tratamiento médico

Aunque todavía no se tienen datos relativos suficientes, los anticonceptivos combinados orales, no parecen ejercer ningún efecto sobre el riesgo de padecer cáncer mamario, al ser utilizados por mujeres en la mitad de la edad reproductora, aunque es posible que el riesgo aumente cuando son utilizados durante períodos prolongados desde edades muy tempranas o antes del primer embarazo a término.

Un leve aumento del riesgo, podría aparecer en mujeres peri menopáusicas o post-menopáusicas, sometidas al uso prolongado de estrógenos por tratamientos destinados a la reposición hormonal.

En el caso del cáncer de mama triple-negativo existen estudios que demuestran que el uso de anticonceptivos orales incrementa el riesgo hasta 2.5 veces, este riesgo era conferido por una mayor duración del consumo así como un uso más reciente de anticonceptivos orales, el riesgo no se asocio a otros subtipos de cáncer. (10)

3.7.6 Alcohol

Los estudios de caso-control, no parecen indicar un aumento del riesgo de incidencia. Algunos estudios que le atribuyen un aumento del riesgo, han sido observados por ausencia de información adecuada, escasez de la muestra, o grupos de mujeres poco representativos.

3.7.7 Factores no asociados con un mayor riesgo

También considerados como factores libres de riesgo, como la ingesta de diazepam, la reserpina, las tinturas para el cabello, la colecistectomía y enfermedades tiroideas.

El estrés psicológico, no parece haber demostrado un efecto negativo, si bien su inclusión en este grupo es menos clara, debido a su relación en el desarrollo tórpido de la evolución de pacientes diagnosticadas y tratadas y sus efectos negativos en el pronóstico de las mismas.

El tabaquismo no implica un aumento del riesgo, aunque tampoco debe ser considerado un hábito protector.

TABLA 1
FACTORES DE RIESGO PARA CANCER DE MAMA

FACTORES DE RIESGO	RIESGO RELATIVO ESTIMADO
<i>Edad avanzada</i>	>4
<i>Historia familiar</i>	
Historia familiar de cáncer de ovario en <50 años	>5
Un familiar de primer grado	>2
Dos o más parientes (madre, hermana)	>2
<i>Historia personal</i>	
Historia personal	3-4
Mutación positiva BRCA1/BRCA2	>4
Biopsia de mama con hiperplasia atípica	4-5
Biopsia de mama con LCIS o DCIS	8-10
<i>Historia reproductiva</i>	
Menarca temprana (<12 años)	2
Menopausia tardía	1.5-2
Edad avanzada de primer embarazo (>30 años) / nuliparidad	2
<i>Uso de terapia de restitución hormonal combinada estrógenos/progestágenos</i>	1.5-2
<i>Uso actual o reciente de anticonceptivos orales</i>	1.25
<i>Factores de estilo de vida</i>	
Ganancia de peso en adultez	1.5-2
Sedentarismo	1.3-1.5
Consumo de alcohol	1.5
DCIS = carcinoma ductal in situ; LCIS = carcinoma lobulillar in situ.	

FUENTE: Medscape. **Breast cancer**. Swart R et al. (16)

El cáncer de mama triple-negativo difiere de los que son hormono-sensibles en varios factores de riesgo asociado.

En estudios poblacionales de casos y controles se ha observado que el riesgo para cáncer de mama triple-negativo parece incrementar conforme a la paridad y una edad más joven primer embarazo a término.

Se presento una significativa reducción del riesgo para triple-negativo/tipo basal en pacientes con lactancia materna, así como mayor duración de esta, mayor cantidad de niños amamantados, y un mayor cantidad de meses de lactancia. Esta observación no se vio duplicada en pacientes con cáncer de mama hormono-sensibles.

También se observó que una alta relación cintura-cadera incrementa el riesgo para cáncer de mama triple-negativo tanto en mujeres pre como post menopáusicas. En contraste con los otros tipos donde solo se observó este comportamiento en mujeres post menopáusicas.

En un estudio realizado en 2007 por la Women's Health Initiative se asoció la nuliparidad con un decremento en el riesgo para cáncer de mama triple-negativo pero un incremento de riesgo para malignidad ER-positivo. En mujeres multíparas se observó una tendencia a una asociación positiva entre el número de partos con enfermedad triple-negativa y una tendencia hacia una asociación inversa con los ER-positivo. En contraste, la edad de menarca y menopausia, lactancia materna y uso de anticonceptivos orales no se asoció significativamente con cáncer de mama triple-negativo.

3.7.8 Factores de riesgo asociados cáncer de mama triple-negativo, tipo basal:

- Raza afro-americana
- Razón cintura-cadera elevada (tanto en mujeres pre como post menopáusicas)
- Pre menopausia
- Multiparidad
- Poco tiempo de lactancia o uso de técnicas de supresión de lactancia
- Menor edad de primer embarazo a término

3.8 ESTADIAJE

El sistema de estadiaje del American Joint Committee on Cancer (AJCC) agrupa a los pacientes en 4 estadios basándose en el tamaño del tumor (T), estado de nódulos linfáticos (N), y metástasis a distancia (M). (16, 20, 21). Ver Tabla No. 2.

3.8.1 Tumor primario (T)

Las definiciones del tamaño tumoral son:

- Tx: Tumor primario no evaluable
- T0: No evidencia de tumor primario
- Tis: (DCIS) Carcinoma in situ
- Tis: (LCIS) Carcinoma in situ
- Tis: Enfermedad de Paget del pezón sin tumor
- T1: Tumor de 2 cm o menor en diámetro mayor
- T1mic: Micro invasión 0.1 cm o menos en su mayor dimensión
- T1a: Tumor > 0.1 pero no > 0.5 cm en su mayor diámetro
- T1b: Tumor > 0.5 pero no > 1 cm en su mayor diámetro
- T1c: Tumor > 1 cm pero no > 2cm en su mayor diámetro
- T2: Tumor > 2 cm pero no > 5 cm en su mayor diámetro
- T3: Tumor > 5 cm en su mayor diámetro
- T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica (a) o piel (b)
- T4a: Extensión a la pared torácica sin incluir el musculo pectoral
- T4b: Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos satélites en la piel de la misma mama
- T4c: Ambos T4a y T4b
- T4d: Enfermedad inflamatoria

3.8.2 Nódulos Linfáticos Regionales (N)

Las definiciones de nódulos linfáticos regionales son las siguientes:

- Nx: Nódulos linfáticos regionales no evaluables (ejemplo: previamente removidos)
- N0: No metástasis a nódulos linfáticos regionales
- N1: Metástasis en nódulo(s) linfático axilar ipsilateral móvil

- N2: Metástasis en nódulo(s) linfático axilar ipsilateral fijo o enmarañado, o por clínica nódulos internos en la mama ipsilateral en ausencia de metástasis evidente de nódulos linfáticos axilares.
- N2a: Metástasis a nódulos linfáticos axilares ipsilaterales adheridos uno con otro o a otras estructuras
- N2b: Metástasis solo en clínica aparente de nódulos internos en la mama ipsilateral y en ausencia de nódulos linfáticos axilares evidentes por clínica
- N3: Metástasis a nódulo(s) infraclaviculares o supraclaviculares ipsilaterales con o sin implicación de nódulos linfáticos axilares, o nódulo(s) linfáticos internos en la mama ipsilateral y en presencia de nódulos linfáticos axilares.
- N3a: Metástasis a nódulo(s) linfáticos ipsilaterales
- N3b: Metástasis a nódulo(s) linfáticos internos en la mama ipsilateral y nódulo(s) linfáticos axilares
- N3c: Metástasis a nódulo(s) linfáticos supraclaviculares ipsilateral

3.8.3 Metástasis a distancia (M)

Las metástasis se definen de la siguiente manera:

- Mx: No se puede evaluar metástasis a distancia
- M0: No evidencia de metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia

3.9 PRONÓSTICO Y FACTORES PREDICTIVOS

Se han identificado numerosos factores pronósticos y predictivos para el cáncer de mama por parte del Colegio Americano de Patólogos (CAP) para guiar el manejo clínico de la paciente con cáncer de mama. (8, 20)

Los factores pronósticos para cáncer de mama incluyen los siguientes:

- Estado de los nódulos linfáticos axilares.
- Tamaño tumoral

- Invasión linfática y vascular
- Edad de la paciente
- Grado histológico
- Subtipo histológico
- Respuesta a terapia neo adyuvante
- Estado de ER/PR
- Amplificación del gen HER2 y/o sobreexpresión

TABLA 2
SISTEMA DE ESTADIAJE TNM PARA CANCER DE MAMA

ESTADIO ANATOMICO / GRUPOS PRONOSTICOS			
<i>Estadio 0</i>	Tis	N0	M0
<i>Estadio IA</i>	T1	N0	M0
<i>Estadio IB</i>	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
<i>Estadio IIA</i>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<i>Estadio IIB</i>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<i>Estadio IIIA</i>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<i>Estadio IIIB</i>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<i>Estadio IIIC</i>	Cualquier T	N3	M0
<i>Estadio IV</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: AJCC Cancer Staging Manual 7ma edición. **Breast Cancer Staging.** (21)

Factores predictivos para cáncer de mama son:

- Estado de ER/RP
- Amplificación del gen HER2 y/o sobreexpresión

Las tasas de supervivencia a los cinco años son altamente correlacionadas con el estadio del tumor de la siguiente manera:

- Estadio 0: 99-100%
- Estadio I: 95-100%
- Estadio II: 86%
- Estadio III: 57%
- Estadio IV: 20%

La implicación cancerígena de los nódulos linfáticos axilares es indicio de probabilidad de que el cáncer se haya esparcido hacia otros órganos.

La supervivencia y la recurrencia son independientes del nivel de implicación pero directamente relacionado al número de ganglios tomados. (16)

Los pacientes con enfermedad libre de nódulos tienen una tasa de supervivencia general a los 10 años del 70% y una tasa de recurrencia a los 5 años de 19%. En pacientes con nódulos linfáticos positivos para cáncer, las tasas de recurrencia a los 5 años son las siguientes:

- 1-3 ganglios positivos: 30-40%
- 4-9 ganglios positivos: 44-70%
- Más de 10 ganglios positivos: 72-82%

Los tumores positivos a hormonas tienen un curso más indolente y son susceptibles a terapia hormonal. Los patólogos de rutina realizan los análisis de ER y PR en el material tumoral por inmunohistoquímica.

La información sobre el pronóstico ayuda como guía a los clínicos a momento de tomar decisiones sobre la terapéutica. La evaluación patológica del tejido tumoral para la gradificación histológica junto a la determinación del estado de receptores estrógeno/progestágeno y el estado HER2 es necesario para determinar el pronóstico.

También es necesaria la evaluación de los ganglios linfáticos por biopsia del nódulo linfático centinela o la disección axilar de nódulos linfáticos para establecer tanto el estadiaje como el pronóstico, como lo recomienda la edición 2009 de las guías de cáncer de mama de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pero en la revisión de 2011 se modifica esta recomendación a establecer que la evolución de los nódulos linfáticos es opcional en los siguientes casos:

- Tumores fuertemente favorables
- Cuando no hayan resultados que apoyen el uso de terapia sistémica adyuvante
- Pacientes mayores
- Pacientes que presenten comorbilidades.

Las guías de la NCCN de 2011 establecen que para estadificar, la biopsia de nódulo linfático centinela es preferible por sobre la disección de nódulos linfáticos axilares. (16)

3.10 SIGNOS Y SÍNTOMAS

El cáncer de mama es notado por primera vez por la mujer al hallar una masa indolora en una de las mamas. La ubicación más común es el cuadrante superior externo de la mama. La mayoría de tumoraciones no son cáncer, cuando la masa es evaluada por primera vez la mujer debe consultar con un medico lo más pronto posible. De preferencia debe investigarse con un especialista.

Como regla general la primera aparición de una masa aislada en la mama en mujeres mayores de 50 años se asocia con más frecuencia a enfermedad maligna. Sin embargo cualquier masa en la mama o cualquier otro cambio deben ser evaluados. Las características típicas del cáncer de mama es una tumoración dura, de contornos irregulares y fija a piel, músculo u otros tejidos blancos. Otros signos incluyen cambios en la posición y forma del pezón, enfermedad del Paget en el pezón, ulceración y secreción sanguinolenta o de otros fluidos a través del pezón sin estar asociado a embarazo o lactancia. El enrojecimiento del pezón que parece como una abrasión puede ser enfermedad de Paget temprana y puede enmascarar cáncer de mama.

A veces hay características del cáncer de mama que se percibe por la paciente o por su médico. Otras características puede ser flujo sanguinolento Los nódulos linfáticos principalmente de la axila deben ser examinados para descartar crecimiento. Ocasionalmente el cáncer de mama se descubre en un inicio luego de presentar una tumoración en la axila o metástasis en otros como pulmones, hígado o hueso. La evaluación debe incluir el tórax y pared abdominal en búsqueda de enfermedad a distancia. (20, 22)

3.11 CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

El cáncer de mama triple-negativo se define como la ausencia de expresión de los tres biomarcadores más comúnmente evaluados (receptor de estrógeno ER, receptor de progesterona PR, y receptor de proteína del factor de crecimiento epidérmico humano 2 HER2), de ahí deriva el término “triple-negativo”.

A pesar que los principios básicos de diagnóstico y manejo del cáncer de mama triple-negativo son similares al cáncer de mama en general, muchos aspectos, incluyendo factores de riesgo, características moleculares y patológicas, historia natural, y sensibilidad a la quimioterapia, son únicos en este tipo de cáncer. (7)

3.11.1 Características moleculares y patológicas:

El perfil molecular del cáncer de mama basado en las distintas variaciones de expresión genética, ha sido utilizado para caracterizar el cáncer más allá del uso convencional de gradificación, histología y análisis inmuno histoquímico de los receptores hormonales y la sobreexpresión del HER2/neu. La taxonomía resultante define los subtipos intrínsecos de cáncer de mama. El perfil molecular también ha expandido la capacidad de predecir la evolución clínica y la respuesta a terapia. (5)

La heterogeneidad celular y molecular del cáncer de mama y de un gran número de genes involucrados en el control de crecimiento celular, muerte y diferenciación enfatizan la importancia de estudiar las múltiples alteraciones genéticas.

Estos estudios han permitido la identificación de distintos subtipos de cáncer de mama. Estos incluyen 3 subtipos principales de tumores con receptores de estrógenos ER negativos, tipo basal, HER2 aumentado y normal; y 2 subtipos de tumores ER positivos, luminal A y luminal B. un sexto subtipo de cáncer denominado triple negativo, ha sido definido. Estos subtipos difieren marcadamente en pronóstico y en objetivos terapéuticos.

Subtipos luminales: el nombre “luminal” deriva de la similitud en expresión entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama; estos típicamente expresan citoqueratina luminales 8 y 18.

Estos son los subtipos más comunes, siendo la mayoría de los tumores ER positivo, y se caracterizan por la expresión de ER, PR, y otros genes asociados a la activación de ER. (23)

Los tumores luminales A, son aproximadamente 40% de todos los cáncer de mama, tienen una alta expresión de genes relacionados a ER, baja expresión de genes HER2, y una baja expresión de genes relacionados a la proliferación; presentando el mejor pronóstico de todos.

Los tumores luminales B menos comunes (20%) tienen una relativamente baja expresión de genes relacionados a ER, expresión variable de genes HER2 y una alta expresión del paquete de proliferación. Presentan mal pronóstico en comparación al tipo A presentando altas tasas de recurrencia.

HER2 enriquecidos: representa de un 10 a 15% de todos los cáncer de mama y esta caracterizado por una alta expresión de genes HER2 y de proliferación, y una baja expresión del paquete luminal. Por estas razones estos tumores son típicamente negativos para ER y PR, y positivos para HER2. Es importante recalcar que este subtipo compromete solo a la mitad de las malignidades HER2 positivos. La otra mitad tiene una alta expresión de genes tanto para ER y PR y caen en el subtipo luminal. (7)

3.11.1.1 Tipo basal:

llamado así por su similitud en expresión que las células epiteliales basales, representa del 15 al 20% de todo el cáncer de mama. Es caracterizado por la baja expresión de los genes luminales y HER2. Siendo típicamente negativos para ER, PR y HER2 representando así el subtipo “triple-negativo”. Entre los factores de riesgo característicos de este subtipo se presenta una fuerte asociación con la mutación del gen BRCA1, en los cuales el 80% son tipo basal

3.11.1.2 Bajo en Claudina:

Un subtipo característico por ser triple-negativo no basal que ha sido recientemente descrito, siendo poco común. Este subtipo se caracteriza por una baja o ausente expresión de genes de adhesión epitelial célula a célula, marcadores de superficie celular de diferenciación luminal y marcadores de transición epitelio-mesenquimal, presentando un crecimiento más lento con características de células madre mamarias y mesenquimales así como un diferente origen oncogénico.

3.11.1.3 Tipo normal:

Uno de los subtipos identificados en un inicio por estudios de expresión genética en cáncer de mama. Presenta un patrón de expresión normal de la mama y aun presenta dudas sobre si representa un subtipo por sí solo.

Los subtipos fueron desarrollados para identificar relevancia biológica mas no pronostico aunque en distintos estudios se correlacionan con pronóstico.

Ya que los receptores hormonales representan el objetivo de la terapéutica en la mayoría de tratamientos para cáncer de mama en el caso del triple-negativo se han realizado esfuerzos considerable p ara la mejor comprensión de su naturaleza biológica.

3.11.2 Características clínicas y patrones de recurrencia

La naturaleza heterogénea del cáncer de mama tiene implicaciones prácticas tanto para médicos como pacientes. Cada vez más los tratamientos están dirigidos hacia marcadores tumorales. El desarrollo de terapias hormonales ha validado la distinción entre cáncer de mama con receptores de estrógeno (ER) positivo y receptores ER- negativos. El tamoxifen fue utilizado en un inicio como tratamiento para todas las malignidades de mama, pero luego se reconoció que solo pacientes con tumores que expresan receptores hormonales se benefician del tamoxifen. La introducción de la terapia con trastuzumab (Herceptin) subrayo la importancia de identificar tumores que amplifican o sobre expresan HER2neu (HER2). Los estudios de expresión genética utilizando microarrays de ADN han identificado subtipos de cáncer de mama que no eran aparentes utilizando métodos histopatológicos convencionales. Cuatro subtipos comunes han sido identificados; dos de estos derivan de tumores ER negativos (tipo-basal y HER2 positivo) y otros dos derivan de tumores ER positivos (Luminal A y B). La categoría de tipo basal se compone casi en su totalidad de tumores triple-negativos.

El cáncer de mama de tipo basal se presenta en mayor cantidad en mujeres afroamericanas y en portadores de mutaciones BRCA1. Se ha reportado que hay mujeres con cáncer de mama de tipo basal con corta supervivencia libre de recaída en comparación con mujeres con otros tipos de cáncer de mama. El tipo basal también tiene mayor tendencia hacia metástasis visceral. (24)

En un estudio realizado en el hospital universitario Henrietta Banting Breast Centre en Toronto, Canadá se tomo una cohorte de 1,601 pacientes con cáncer de mama diagnosticado entre 1987 a 1997 de los cuales 180 (11.2%) eran de subtipo triple-negativo para explorar su comportamiento y evolución en comparación con otros tipos de cáncer de mama.

TABLA 3
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DEL
TNBC versus BLBC versus CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A BRCA

Características	Cáncer de mama triple-negativo	Cáncer de mama tipo basal	Cáncer de mama asociado a BRCA
<i>Estado del receptor</i>	Negativo	Negativo	Comúnmente negativo
<i>Estado HER2</i>	Negativo	Negativo	Negativo
<i>Citoqueratina 5/6, 17</i>	Comúnmente positivo	Positivo	Comúnmente positivo
<i>Expresión EGFR</i>	Comúnmente positivo	Comúnmente positivo	Comúnmente positivo
<i>p53</i>	Comúnmente mutado	Comúnmente mutado	Comúnmente mutado
<i>Estado BRCA</i>	Puede ser disfuncional secundario a expresión disminuida o expresión incrementada de reguladores negativos de la vía de BRCA	Puede ser disfuncional secundario a expresión disminuida o expresión incrementada de reguladores negativos de la vía de BRCA	Inactivado secundario a mutación hereditaria
<i>Perfil de expresión molecular genética</i>	Comúnmente tipo basal	Tipo basal	Comúnmente tipo basal
<i>Histología</i>	Ductal / pobremente diferenciado / alto grado	Ductal / pobremente diferenciado / alto grado	Ductal / pobremente diferenciado / alto grado

FUENTE: Gucaip A, Traina A. **Triple-Negative breast cancer: Adjuvant Therapeutic options.** (8)

En base a las características estudiadas en estas pacientes se evidencio que la edad al momento de diagnóstico era significativamente menor en el subtipo triple negativo (53 vrs 57.7 años). También en este grupo eran más propensas a presentar tumores de grado III (66% vrs 28%) con un tamaño tumoral mayor (3 vrs 2.1 cm). La tasa de positividad para afectación de nódulos fue ligeramente mayor en triple-negativos comparado al otro grupo (54.6% vrs 45.6%).

El estado nodular presento un incremento en su positividad a medida que el tamaño del tumor era mayor. Entre el grupo triple-negativo, no hubo correlación entre el tamaño tumoral y el estado nodular en mujeres con tumores > 5 cm.

En cuanto a los métodos de detección se comparo la proporción de malignidades descubiertas en un inicio por imágenes (mamografía y ultrasonido) y por evaluación clínica. Ya que en Ontario el tamizaje por mamografía se recomienda de rutina en todas las mujeres a partir de los 50 años por lo que se limito el análisis a mujeres de 50 años o mayores. Las pacientes del grupo triple-negativo tuvieron una proporción mucho menor de detección por imágenes que las pacientes con otros tipos de cáncer de mama (19.6% vrs 36%).

Las pacientes con cáncer de mama triple-negativo eran más propensas a morir que las pacientes con otro tipo de cáncer (42.2% vrs 28%). La mediana de tiempo hacia la muerte fue de 4.2 años para pacientes con triple-negativo en comparación con las pacientes de otros tipos la cual era de 6 años. Todas las muertes relacionadas a triple-negativo ocurrieron dentro de los 10 años luego del diagnóstico. Las muertes de pacientes de cáncer de mama de otros tipos continuo hasta 18 años luego del diagnóstico.

Una mayor proporción de pacientes con cáncer de mama triple-negativo experimentaron recurrencia a distancia en comparación a las pacientes con otros tipos (33.9% vrs 20.4%). La media de tiempo para recurrencia a distancia en pacientes triple-negativo fue menor a la del otro grupo (2.6 vrs 5 años). No ocurrieron recurrencias a distancia en triple-negativos luego de 8 años de seguimiento. En contraste el otro grupo presento recurrencias a distancia hasta 17 años luego del diagnóstico. Las pacientes de ambos grupos presentaron tasas similares de recurrencia local (13% vrs 12%) sin embargo, la media de tiempo para recurrencia local fue más corta en triple-negativos (2.8 vrs 4.2 años).

Se realizaron estudios para poder comparar la supervivencia global y la tasa de supervivencia libre de recurrencia a distancia ajustándose para las variables pronosticas conocidas como edad, grado histológico, tamaño tumoral, quimioterapia y terapia de tamoxifeno; el riesgo de muerte por cáncer de mama se presento mayor para el grupo triple-negativo hasta 5 años luego del diagnóstico.

Sin embargo, el incremento en la tasa de mortalidad no se mantuvo para el período de 5 años después del diagnóstico hasta el final del seguimiento. Así, la mayoría de muertes entre el grupo triple-negativo ocurrió en los primeros 5 años luego del diagnóstico.

Entre las pacientes triple-negativas, el 70% de las muertes ocurrió en este período en comparación con el 44% de muertes del otro subgrupo. Un efecto similar se observó en la recurrencia a distancia ya que el grupo triple-negativo tuvo una probabilidad mayor de recurrencia a distancia a los 5 años del diagnóstico pero significativamente menor riesgo relativo luego de este período.

Pocas mujeres con cáncer de mama triple-negativo experimentaron recurrencia local antes de recurrencia a distancia. Solo 15 de 59 (25%) de estas mujeres que fueron tratadas con cirugía conservadora experimentaron recurrencia local antes que a distancia. A comparación del otro grupo que presentó una proporción del 44%.

Los pacientes triple-negativo presentaron un riesgo aumentado considerablemente de cualquier recurrencia desde la fecha del diagnóstico hacia un pico entre 1 a 3 años después para luego bajar repentinamente.

Entre los pacientes con otros tipos pareció presentarse un riesgo constante de recurrencia durante todo el tiempo de seguimiento. También se prestó atención al tiempo que transcurría desde la recurrencia hasta la muerte. De las 61 pacientes con triple-negativo que experimentaron recurrencia a distancia, 56 murieron. La mediana de tiempo de supervivencia desde la recurrencia hasta la muerte fue de 9 meses. Este intervalo fue significativamente menor al de las mujeres con otros tipos de tumores el cual fue de 20 meses. (25)

En una cohorte de 255 pacientes con triple-negativo presentaron altas de recurrencia a órganos viscerales y tejidos blandos y menores tasas de enfermedad ósea en comparación a los otros tipos. (7)

Los patrones más comunes de diseminación son sistema nervioso central, pulmones y vísceras y en menor cantidad hacia huesos. (2, 4)

En un estudio de 116 pacientes tratados por triple-negativo metastásico, el 14% presento enfermedad cerebral al inicio de la recaída, y 46% tenía comprometido el sistema nervioso central durante el curso de la enfermedad. Al momento de esta recaída el 83% presento metástasis nueva o progresiva, un hallazgo que refleja la naturaleza de la enfermedad. Entre los pacientes con triple negativo, la supervivencia media luego del diagnóstico de metástasis a sistema nervioso central fue menor de 6 meses. (7)

3.11.3 Rasgos característicos del fenotipo Triple-Negativo: (24)

- A menudo se presenta como cánceres de intervalo
- Débil relación entre el tamaño nodular y el estado nodular
- Incremento rápido en el riesgo de recurrencia luego del diagnóstico
- Pico de riesgo de recurrencia a los 1-3 años
- Recurrencia a distancia raramente precedida por recurrencia local
- Recurrencia local no predictiva de recurrencia a distancia
- Tasa de mortalidad aumentada en los primeros 5 años
- La mayoría de las muertes ocurren en los primeros 5 años
- Rápida progresión desde recurrencia a distancia hasta la muerte

TABLA 4 - Rasgos clave del cáncer de mama Triple-Negativo, Basal, BRCA en comparación con todos los otros subtipos de cáncer de mama				
Características	Subtipo de cáncer de mama			
	Triple-Negativo	Basal	BRCA1	Todos los otros subtipos
Rasgos morfológicos				
<i>Tipo histológico</i>	Carcinoma ductal es el más común, también se observan tipos especiales	Carcinoma ductal es el más común, también se observan tipos especiales	El más común es carcinoma ductal de ningún tipo en específico	Variable
<i>Grado histológico</i>	Principalmente grado 3, algunos grado 2	Principalmente grado 3	Principalmente grado 3	Variable
<i>Medular o atípica medular</i>	Ocasional	Ocasional	Se encuentra en 1/8 de los casos	Muy raro
<i>Elementos metaplasicos</i>	Ocasional	Ocasional	Reportado pero muy raro	Muy raro
Expresión				
Inmunohistoquímica				
<i>Receptor de estrógeno</i>	Negativo	Usualmente negativo	Usualmente negativo	Usualmente positivo
<i>Receptor de progesterona</i>	Negativo	Casi siempre negativo	Usualmente negativo	Usualmente positivo
<i>HER2</i>	Negativo	Usualmente negativo	Usualmente negativo	Usualmente negativo
<i>EGFR</i>	Comúnmente positivo	Usualmente positivo	Usualmente positivo	Usualmente negativo
<i>CK5 o CK17</i>	Comúnmente positivo	Casi siempre positivo	Usualmente positivo	Usualmente negativo
<i>Ciclina E</i>	Comúnmente positivo	Usualmente positivo	Usualmente positivo	Usualmente negativo
Rasgos moleculares				
<i>Mutaciones TP53</i>	A veces presente, usualmente deleciones	Usualmente presente, comúnmente deleciones	Casi siempre presentes, casi siempre deleciones	No se presentan comúnmente, raramente deleciones
<i>Grado de aneuploidia</i>	Usualmente alto	Alto	Muy alto	Variable
<i>Perfil de expresión genética</i>	Usualmente basal y ocasionalmente bajo en Claudina	Basal	Usualmente basales	No basales
Pronóstico				
<i>Pronóstico en los primeros 5 años</i>	Intermedio	Generalmente adverso	Generalmente adverso	Generalmente bueno
<i>Recurrencia a distancia luego a los 10 años</i>	Raro	Muy raro	Raro, pero alto riesgo de un segundo cáncer primario	Altamente variable
Opciones terapéuticas				
<i>Terapia hormonal</i>	No	No	Usualmente no	Usualmente si
<i>Trastuzumab</i>	No	No	Usualmente no	Usualmente no
<i>Quimioterapia</i>	Si, no hay consenso, pero se puede favorecer de regimenes de doxorubicina o taxanos.	Si, no hay consenso en los regimenes	Si, agentes que dañan el ADN son efectivos	Usualmente si, el beneficio se reduce en pacientes con cáncer ER-positivo
<i>Otros agentes que pueden ser efectivos</i>	Agentes antiangiogénicos, sales de platino, inhibidores de PARP	Agentes antiangiogénicos, sales de platino, inhibidores de PARP	Inhibidores de PARP, agentes antiangiogénicos, sales de platino	Muchos tipos de agentes; depende del perfil tumoral

FUENTE: Foulkes W, Smith I, Reis-Filho J. **Triple-Negative Breast Cancer: Current Concepts.** NEJM. 11 Nov 2010 (2)

3.12 TRATAMIENTO

3.12.1 Tratamiento de enfermedad en estadios tempranos

En el manejo local y regional, los mismos principios de tratamiento de otros tipos de cáncer de mama se aplican generalmente para el triple-negativo.

Terapia sistémica – Muchos de los mismos principios aplican para la selección de quimioterapia neo adyuvante y adyuvante en el cáncer de mama triple-negativo y otros fenotipos. No hay una forma estándar de quimioterapia, y las características típicas usadas en la decisión del abordaje terapéutico incluyen el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, lo cual incorpora el tamaño tumoral y el estado de los ganglios linfáticos así como el estado de salud del paciente, su escala de capacidad de desempeño y las preferencias personales de tratamiento.

Hay dos diferencias importantes en el manejo del cáncer de mama triple-negativo en estadios tempranos en contraste con otros fenotipos.

Primero, dado a la falta de expresión de ER, PR y HER2, las terapias endocrinas (tamoxifen e inhibidores de aromatasas) y las terapias dirigidas a HER2 (trastuzumab y lapatinib) no son recomendados para el cáncer de mama triple-negativo en cualquier estadio.

La *segunda diferencia* es la importancia de la quimioterapia para pacientes con ganglios negativos en cáncer de mama triple-negativo, ya que estos pacientes tienen un riesgo significativo de recaídas pero no tienen opciones de terapias específicas, así que cualquier reducción del riesgo debe venir de la quimioterapia. (6)

El cáncer de mama triple-negativo parece ser particularmente quimio sensible, especialmente a antraciclinas y taxanos y en especial en el marco de la terapia neo adyuvante. Sin embargo, presentan una pobre tasa de supervivencia.

A pesar que los triple-negativos están asociados con un pobre resultado específico, son generalmente sensibles a quimioterapia. La respuesta del cáncer de mama triple-negativo a la quimioterapia neo adyuvante se referido comúnmente como paradójica debido a la relativamente alta probabilidad de una respuesta excelente pero una pobre evolución.

Estableciendo el subtipo del cáncer de mama en base al perfil inmunohistoquímico, tipo basal y subtipos HER2-positivo/ER-negativo, ha mostrado una significativamente mayor respuesta patológica completa (pCR) a quimioterapia neo adyuvante basada en antraciclina en comparación con los subtipos luminales. A pesar de quimio sensibilidad inicial (mayor respuesta clínica y tasas de pCR), los pacientes con tumores de tipo basal y HER2-positivo/ER-negativo han experimentado un menor intervalo libre de enfermedad y supervivencia general que aquellos con subtipos luminales.

La paradoja fue explicada al encontrar que a pesar del subtipo, aquellos con una pCR salieron bien, y las altas tasas de recurrencia entre pacientes con cáncer de mama triple-negativo parecieron ser atribuibles a mayor riesgo entre aquellos con enfermedad residual al momento de la cirugía.

Estos hallazgos son apoyados por un estudio mayor donde se realizo prospectivamente una base de datos clínica, incluyendo 1118 pacientes en estadios I-III de cáncer de mama tratados con quimioterapia neo adyuvante (basada en antraciclina y/o taxano) desde 1985 hasta 2004. Los pacientes con cáncer de mama triple-negativo comparados con los no triple-negativo tuvieron tasas significativamente incrementadas de respuesta patológica completa, pero decrecieron significativamente en la progresión a los tres años de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia en general.

En adición, la respuesta patológica completa en un paciente con cáncer de mama triple-negativo presento el mismo pronóstico como la pCR en pacientes con otros subtipos.

Sin embargo, entre aquellos con enfermedad residual, los pacientes con cáncer de mama triple negativo tuvieron una significativa peor supervivencia, particularmente en los primeros tres años, que aquellos que no eran triple negativo.

Estos resultados sugieren que puede haber un subconjunto de pacientes con cáncer de mama triple-negativo que presenta quimio sensibilidad y presenta mejores resultados, y otro subconjunto de cáncer de mama triple-negativo que es quimio resistente y que cuenta con un pronóstico particularmente pobre.

El cáncer de mama triple-negativo ha demostrado quimio sensibilidad a quimioterapia neo adyuvante basada en antraciclina y/o taxanos en estudios revisados como el mencionado anteriormente.

Los agentes de platino han sido un área de investigación en el cáncer de mama triple-negativo desde que se postulo este subtipo, particularmente en las malignidades con mutaciones genéticas BRCA, sensibles a agentes dañinos al ADN, tales como el cisplatino.

A pesar que pequeños estudios han sugeridos altas respuestas clínicas al cisplatino, aun faltan ensayos randomizados. Análisis de subconjuntos de grandes estudios clínicos sugieren actividad de otros agentes citotóxicos como el estabilizador micro tubular ixabepilone.

La quimioterapia neo adyuvante es recomendada para pacientes con cáncer de mama triple-negativo localmente avanzado o aquellos con indicaciones para quimioterapia en quienes las pruebas genéticas han sido realizadas y que afectaran las decisiones quirúrgicas. Como en el ámbito adyuvante, los regímenes de quimioterapia basada en antraciclina y/o taxano son recomendadas como abordaje estándar, fuera de ensayos clínicos. (7)

3.12.2 Quimioterapia adyuvante:

La meta de la quimioterapia adyuvante, es reducir el riesgo tanto de la recurrencia como la muerte por cáncer de mama a través de la erradicación de la enfermedad micrometastásica, esto se mantiene para todos los cánceres de mama incluso los triple-negativos.

Sin tener en cuenta si la quimioterapia es administrada de manera adyuvante o neo adyuvante, las opciones de regímenes de quimioterapia son las mismas y son administradas a mujeres con tumores de mama triple-negativo que se podrían beneficiar basándose en características de pobre riesgo (ganglios linfáticos positivos, tamaño tumoral >1 cm, u otras características adversas).

El tratamiento óptimo de tumores triple negativo pequeños no está claro. En un estudio de 965 pacientes quienes fueron diagnosticados con cáncer de mama T1a a T1b N0 M0 entre 1990 y 2002 pero que no recibieron quimioterapia (a pesar que la terapia endocrina era permitida), la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años para pacientes con cáncer de mama triple-negativo fue peor que para aquellos que no eran triple-negativo (85.2 versus 95.2%). La mayoría de los pacientes incluidos en este y en estudios similares tenían tumores T1b (mayores de 5 mm pero no más de 10 mm).

No hay datos adecuados en T1aN0 para hacer conclusiones en cuanto a quimioterapia adyuvante en este subconjunto. (8)

A pesar que no hay un régimen de quimioterapia estandarizado que aplique a todas las mujeres en estadios tempranos (estadio I-III) de cáncer de mama triple-negativo, la quimioterapia basada en la combinación de antraciclina y taxano permanece vigente, y la elección de régimen se basa en el riesgo más que en el subtipo.

Sin embargo existe evidencia que los taxanos son un componente adyuvante importante de la quimioterapia para cáncer de mama triple negativo. (7)

3.12.2.1 Tratamiento para enfermedad metastásica

Muchos de los principios generales son aplicables para el cáncer de mama en estadios avanzados de otros fenotipos son aplicables para el subtipo triple-negativo. Ya que no hay cura para el cáncer de mama triple-negativo metastásico, el objetivo del tratamiento es paliar los síntomas y prolongar la supervivencia. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda que el diagnóstico sea confirmado por histología para establecer la presencia de enfermedad metastásica y para confirmar el estado de receptores hormonales para progesterona, estrógenos y HER2. La quimioterapia ha sido el pilar del tratamiento sistémico para el cáncer de mama triple-negativo, ya que las terapias endocrinas son inefectivas.

La selección de la terapia inicial para el cáncer de mama triple-negativo se basa principalmente en la extensión de la enfermedad en el momento de la presentación, la ausencia de síntomas relacionados a la enfermedad, y el estado general del paciente. En el marco de enfermedad asintomática y la ausencia de daño a órgano blanco, se recomienda quimioterapia con un único agente. Como en otros tipos de cáncer de mama, en el marco de crisis visceral cuando es necesaria una respuesta inmediata para estabilizar la enfermedad, se prefiere la quimioterapia combinada.

Hay limitada evidencia que apoya alguna quimioterapia en particular para cáncer de mama triple-negativo. La quimioterapia de un único agente con actividad para cáncer de mama triple-negativo (y no triple-negativo) incluye antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, doxorubicina), taxanos (paclitaxel, docetaxel), anti-metabolitos (capecitabina, gemcitabina), y estabilizadores y/o inhibidores de microtubulos (vinorelbina, eribulina, ixabepilona).

Mientras que en cáncer de mama no triple-negativo, la combinación de regímenes de quimioterapia que tienen actividad en pacientes tratados previamente con antraciclinas incluye el paclitaxel mas gemcitabina y docetaxel mas capecitabina.

En adición, la terapia combinando ixabepilona y capecitabina mostro una mejora en las tasas de respuesta y la supervivencia libre de progresión comparada a la capecitabina sola, un hallazgo que persistió entre los diagnosticados con cáncer de mama triple-negativo.

En cuanto a los *agentes basados en platino*, las células carentes de BRCA1 no pueden reparar las lesiones de doble hebra en el ADN; lo cual ha llevado al interés en cuanto al uso de drogas de tipo platino, que dañan el ADN resultando lesiones en doble hebra. Las sales de platino (cisplatino, carboplatino) han sido estudiadas en varios ensayos de fase II en metástasis de cáncer de mama sin tomar en cuenta los biomarcadores o el subtipo intrínseco; estos sugieren baja a moderada actividad con tasas de respuesta de 10 a 30%.

Sin embargo, se ha establecido la hipótesis que los canceres con actividad no funcional de BRCA1 pueden mostrar mayor respuesta a drogas de platino ya que no pueden reparar el daño al ADN inducido por estos medicamentos.

Se presentaron algunos de estos datos:

En un pequeño estudio de cisplatino preoperatorio en portadores de BRCA1 o BRCA2 con cáncer de mama de reciente diagnóstico, hubo un importante 70% de tasa de respuesta completa al momento de la cirugía, un nivel de actividad no descrito para un único agente en cualquier subgrupo de pacientes.

Los resultados fueron menos impresionantes en un ensayo preoperatorio de infusión FU mas epirrubicina y cisplatino en 94 mujeres con cáncer de mama triple-negativo / tipo basal (un tasa de respuesta patológica

completa de 30%), pero aun relativamente importante respuesta para ensayos evaluando terapia preoperatoria utilizando quimioterapia con múltiples agentes.

En un reporte preliminar de fase II, ensayo BALI-1, en el cual 173 pacientes con cáncer de mama triple-negativo fueron asignadas al azar a cisplatino con o sin cetuximab, la tasa de respuesta con cisplatino por si solo fue del 10%.

En un reporte preliminar del ensayo TBCRC 001, presentado en la reunión de ASCO 2008, la combinación del carboplatino mas cetuximab fue asociado con solo un tasa del 18% de respuesta objetiva.

El beneficio de la monoterapia con drogas de platino en cáncer de mama triple-negativo avanzado fue demostrado en un ensayo multicéntrico fase II de mono terapia de primera línea con cisplatino carboplatino en 86 mujeres con enfermedad metastásica. En un reporte preliminar presentado en 2011 en la reunión de la American Society of Clinical Oncology, hubo 26 respuestas objetivas (30%) y 4 completas.

La mediana de progresión libre de enfermedad fue de 3 meses, y alrededor de un tercio de los pacientes seguían en el estudio a los 6 meses y más.

Evaluados juntos, los datos anteriores apoyan a los agentes de platino, los cuales son de utilidad limitada como agentes únicos en el cáncer de mama avanzados en general, son activos en pacientes con cáncer de mama triple-negativo, especialmente si no hubo tratamiento previo. Es poco probable que este concepto aplica para todos los triple-negativo, sino mas bien a aquellos que poseen el fenotipo “BRCA”, para los cuales actualmente no ensayos de biomarcadores aceptados. No hay evidencia irrefutable que el cáncer de mama triple-negativo tenga una sensibilidad inherente mayor a estos que comparado a otros agentes activos. Es razonable la secuencia de estos agentes en el tratamiento de cáncer de mama triple-negativo metastásico. (6)

Agentes específicos: Debido a la ausencia de terapia específica conocida para el cáncer de mama triple-negativo, los investigadores han buscado activamente objetivos moleculares en los tumores triple negativo para avanzar en el desarrollo de agentes terapéuticos novedosos que apunten a tratar este agresivo fenotipo. Las entidades moleculares y las características de los procesos biológicos de los triple-negativo que han sido objetivo clínico incluye el receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR o HER1), angiogénesis (receptor del factor de crecimiento vascular endotelial, VEGF), y procesos ineficientes de reparación de ADN, nombrados inhibidores de la poli-ADP ribosa polimerasa (PARP).

Otras estrategias, incluyen la inhibición de la vía oncogénica Src y el uso de inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC), estos están aún se encuentran en desarrollo.

Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR/HER1) son quizás la proteína sobre expresada mejor conocida entre los tumores triple-negativo para los cuales existen varios anticuerpos monoclonales e inhibidores moleculares. A la fecha, 3 estudios clínicos fase 3 han evaluado la eficacia del cetuximab, un anticuerpo monoclonal anti-EGFR, tanto solo como en combinación con quimioterapia basada en platino.

Un ejemplo de estos, en el cual 173 pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico fueron asignados al azar en una forma de 2:1 de cetuximab mas cisplatino cada tres semanas por 6 ciclos o a cisplatino solo. A pesar que la supervivencia libre de progresión de la enfermedad fue superior para los pacientes en el brazo del cetuximab (3.7 meses) comparado con aquellos quienes recibieron quimioterapia sola (1.5 meses), esta diferencia por sí sola no es significativa.

Estudios existentes ilustran solamente una actividad modesta del cetuximab en combinación con la quimioterapia para tratar el cáncer de mama triple-negativo metastásico.

Para hacer este un abordaje de valor requeriría una mejor estrategia para identificar el subconjunto de pacientes dentro del triple-negativo quienes serían susceptibles a responder, y un mayor uso de estrategias anti-EGFR en los tumores triple-negativos dependerá de una estrategia de selección más efectiva (biomarcadores predictivos de respuesta) la cual aun no existe.

En cuanto a los *inhibidores de la angiogénesis*, tanto evidencia clínica como de laboratorio apoya el papel central de la angiogénesis del cáncer de mama, sin embargo, el papel de la terapia antiangiogenica permanece incierto. A pesar que en ensayos clínicos de bevacizumab con quimioterapia han demostrado una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión en los triple-negativo, no se ha observado un mayor beneficio en cuanto a la supervivencia en general en estudios de fase III ni en ningún subgrupo.

Sin una ventaja de supervivencia global, no está claro aún si la magnitud de la mejoría en la supervivencia libre de progresión es clínicamente significativa dado a la excesiva toxicidad y costo del agregar bevacizumab.

La aprobación por los Estados Unidos y la FDA para el bevacizumab en metástasis del cáncer de mama fue retirada en diciembre de 2010.

Los *inhibidores de la poliadenosina difosfato-ribosa polimerasa (PARP)* son una nueva y emocionante clase de agentes para tratar el cáncer de mama triple negativo y con mutaciones BRCA. El PARP está involucrado en los eventos moleculares que llevan a la recuperación celular del daño al ADN. Cuando PARP1, el miembro más común y abundante de la familia PARP es inhibido, el ADN de doble hebra se rompe y acumula bajo condiciones normales es reparado por la vía del BRCA dependiente del mecanismo de recombinación homologo. (8)

Los investigadores han propuesto hipótesis de que la inhibición del PARP, en combinación con quimioterapias que dañan el ADN, llevara a tumores faltantes de función del BRCA, una hipótesis que se aplicaría tanto en el marco preclínico y clínico. Dado que las características clínico patológicas compartidas entre el cáncer de mama triple negativo y el BRCA mutado en donde la inhibición del PARP está siendo probado.

Un estudio multicéntrico, fase II de un solo brazo ha reportado tasas de respuestas de 41 % y una supervivencia libre de progresión de 5.7 meses al olaparib en dosis de 400 mg PO dos veces al día entre pacientes tratados previamente con deficiencia de BRCA1 y/o BRCA2, cáncer de mama avanzado (en el cual > 50 % eran triple-negativo). A pesar de no ser del todo no toxico, la droga fue en general bien tolerada con eventos adversos grado 3 más comúnmente reportados como fatiga, náusea y vómitos.

El iniparib, una pequeña molécula con actividad inhibidora del PARP fue administrada por vía intravenosa, fue probada en un estudio multicéntrico fase II en el cual 120 mujeres previamente tratadas con cáncer de mama triple-negativo avanzado fueron asignadas al azar a gemcitabina mascarboplatino intravenoso con y sin iniparib intravenoso cada 21 días. Además de que la terapia con iniparib mejoro significativamente las tasas de respuesta (52 versus 33%), la supervivencia libre de progresión (5.9 meses versus 3.6 meses) y la supervivencia global (12.3 meses versus 7.7 meses)

Sin embargo este nivel de beneficio no pudo ser confirmado en un ensayo subsecuente fase III en el cual 519 mujeres previamente tratadas con enfermedad metastasica de cáncer de mama triple-negativo fueron asignadas al azar a los mismos brazos de tratamiento que en el ensayo fase II.

En un reporte preliminar presentado en la reunión de la American Society of Clinical Oncology de 2011, la mediana de supervivencia libre de progresión fue modesta pero no estadísticamente significativamente

mayor que el grupo con iniparib (5.1 meses versus 4.1 meses), y una supervivencia global similar (11.8 versus 11.1 meses).

Otro inhibidor PARP oral, veliparib, fue probado en combinación con temozolomida, un agente alquilante, entre 41 mujeres con cáncer de mama triple-negativo avanzado en un estudio fase II de un brazo.

Mientras que la respuesta global y las tasas de beneficio clínico fueron de 7 y 17 % a través de toda la población del estudio, cualquier actividad parecía concentrarse entre las pacientes con mutaciones BRCA, en quienes la respuesta en general y las tasas de beneficio fueron de 37.5 y 62.5% respectivamente. (7)

4. HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis de investigación

- El período libre de enfermedad y de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple negativo está asociado al estadio clínico y al tipo de tratamiento administrado.

4.2 Hipótesis estadísticas

- **Hipótesis nula 1:** el período libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo no varía en función del estadio de la enfermedad.
- **Hipótesis alterna 1:** el período libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo varía en función del estadio de la enfermedad.
- **Hipótesis nula 2:** el tiempo de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo no varía en función del estadio de la enfermedad
- **Hipótesis alterna 2:** el tiempo de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo varía en función del estadio de la enfermedad.
- **Hipótesis nula 3:** el período libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo no varía en función del tratamiento recibido.
- **Hipótesis alterna 3:** el período libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo varía en función del tratamiento recibido.
- **Hipótesis nula 4:** el tiempo de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo no varía en función del tratamiento recibido.
- **Hipótesis alterna 4:** el tiempo de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo varía en función del tratamiento recibido.

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo y diseño de investigación:

Análisis de supervivencia.

5.2 Unidad de análisis:

Paciente femenino con diagnóstico de cáncer de mama con fenotipo Triple-Negativo corroborado por inmunohisto-química, tratada en el Instituto de Cancerología durante el período 2009-2010.

5.3 Población y muestra

Pacientes de sexo femenino con diagnóstico confirmado por patología de cáncer de mama quienes por medio de análisis inmunohisto-químico presentó receptores hormonales negativos y HER2/neu negativos (Triple-Negativo) que recibieron recibido tratamiento en el Instituto de Cancerología durante el período 2009-2010.

Utilizando un método de muestreo no probabilístico de conveniencia se obtuvo la muestra que contó con un total de 68 expedientes que cumplían las características requeridas para el estudio y que contenían la información requerida del mismo.

5.4 Criterios de inclusión - exclusión:

5.4.1 Inclusión:

- Pacientes femeninos que hayan sido tratadas por cáncer de mama confirmado por patología y que por inmunohisto-química presenten receptores negativos para estrógeno, progesterona y HER2/neu.

5.4.1 Exclusión:

- Pacientes quienes por inmunohisto-química presenten receptores positivos para estrógeno, progesterona o HER2/neu.
- Pacientes quienes el tratamiento no se encuentre documentado en su totalidad en el expediente clínico.
- Pacientes quienes hayan recibido tratamiento previo al período 2009-2010.

5.5 Definición y operacionalización de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Instrumento
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad en años al momento del diagnóstico de la paciente registrada en la historia clínica.	Cuantitativa discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Estadio de las paciente con cáncer de mama triple negativo	Tamaño del tumor del cáncer de mama triple negativo, estadio de ganglios linfáticos, así como su extensión a nivel sistémico que determinan etapa o fase de un proceso oncológico.	Estadio de cáncer de mama descrito en las características registradas en la historia clínica del paciente. • 0 • I (A, B) • II (A, B) • III (A, B, C) • IV	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Tratamiento recibido por las pacientes con cáncer de mama triple negativo	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad. • Quimioterapia: La <i>quimioterapia neoadyuvante</i> es la que se administra antes de la terapia principal. - La <i>quimioterapia adyuvante</i> es la que se administra después de la terapia principal para aumentar la posibilidad de una	Esquema de tratamiento recibido por la paciente descrito en la historia clínica sea este: • Cirugía • Quimioterapia • Cirugía + Quimioterapia • Quimioterapia + Radioterapia • Quimioterapia + Cirugía + Radioterapia	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos

	supervivencia prolongada. • Tratamiento quirúrgico: Cualquier procedimiento quirúrgico a nivel de la mama con el fin de erradicar la enfermedad. • Radioterapia adyuvante: Radiación que se administra después de la terapia principal para eliminar enfermedad residual y reducir recidiva local.				
Período libre de enfermedad en las pacientes tratadas por cáncer de mama triple negativo	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el momento de la reaparición de la enfermedad.	Tiempo en meses calendario dado desde el inicio del tratamiento hasta el momento de la reaparición de la enfermedad descrito en la historia clínica de la paciente.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Recurrencia en las pacientes tratadas por cáncer de mama triple negativo	Enfermedad que persiste o vuelve a aparecer después de un intervalo de tiempo.	Recurrencia de la enfermedad a nivel local o a otro lugar del cuerpo descrito en la historia clínica de la paciente. • Local • Sistémica	Cualitativa	Nominal dicotómica	Boleta de recolección de datos

Supervivencia de las pacientes tratadas por cáncer de mama triple negativo	Tiempo de vida transcurrido desde el inicio del tratamiento para el cáncer de mama hasta la defunción.	Tiempo en meses calendario dado desde el inicio del tratamiento hasta el estado actual de la paciente (viva o muerta) al momento de la recolección de datos descrito en la historia clínica de la paciente o por medio de vía telefónica.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
--	--	---	--------------	-------	--------------------------------

5.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos

5.6.1 Técnicas

Revisión sistemática de registros clínicos

5.6.2 Procedimientos

Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico confirmado por patología de cáncer de mama quienes fueron tratadas en el Instituto de Cancerología a quienes se les realizaron estudios de inmunohistoquímica durante el período 2009-2010 de la cual se extrajo la muestra que consistió en las pacientes con receptores negativos para estrógenos, progesterona y HER2/neu (Triple-Negativo).

Se realizó una revisión de expedientes clínicos con el fin de obtener información acerca de su edad, diagnóstico, tratamiento, recurrencia; dando un seguimiento a los pacientes dentro del estudio el cual se tomó desde el mes de enero de 2009 hasta el mes de julio de 2012. Para los pacientes que en el expediente clínico no cuentan con un registro reciente de consulta se procedió a localizarlos vía telefónica con el fin de obtener información acerca del estado actual de los mismos.

Luego de finalizar la recolección de datos se procedió a tabular los datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel™ para luego en el programa SPSS 20 ® realizar los cálculos y análisis correspondientes por medio del diseño estadístico pertinente.

5.6.3 Instrumentos de recolección de datos

Se utilizó una boleta de recolección de datos diseñada específicamente para este estudio. Se documentaron los siguientes datos:

- Número de historia clínica
- Edad al momento del diagnóstico
- Número telefónico
- Fecha de diagnóstico
- Diagnóstico patológico
- Diagnóstico inmunohistoquímica
- Estadío clínico
- Tipo de terapia sistémica administrada
- Tratamiento quirúrgico recibido
- Radioterapia recibida
- Estado actual de la paciente
- Período libre de enfermedad (en meses)
- Supervivencia (en meses)

5.7 Aspectos éticos de la investigación

Se trata de un estudio *Categoría I* ya que no implica riesgo alguno para las pacientes por utilizar técnicas observacionales ya que se revisaron los expedientes clínicos sin invadir la intimidad de la persona y no se realizó ninguna intervención directa en la evolución y tratamiento de las mismas.

La investigación realizada respeta la autonomía de las pacientes investigadas ya que mantiene el anonimato de las mismas y no representa daño alguno a su integridad ya que no intervino de ninguna manera en su tratamiento.

El propósito de esta investigación fue evaluar la evolución de las pacientes previamente tratadas con el fin de beneficiar a otros para un mejor diagnóstico, atención y tratamiento.

5.8 Procesamiento y análisis de datos

Edad:

Se resume a través del promedio y la desviación estándar.

Se representa por medio de tablas de distribución de frecuencias agrupadas y se grafica en histogramas. Al agrupar los datos individuales de edad por medio de frecuencias se identifica el grupo etario en el que hay mayor cantidad de casos.

Estadio:

Se representa por medio de frecuencias porcentuales presentado en tablas de frecuencia y por gráfica de barras ordenadas. Al agrupar los datos individuales de estadio de la enfermedad por medio de frecuencias se identifica el estadio clínico en el que hay mayor cantidad de casos.

Tratamiento:

Se representa por medio de frecuencias porcentuales presentando los datos en tablas de frecuencia y se grafica en histogramas.

Recurrencia:

Se representara por medio de porcentajes, graficándolo por tablas de frecuencia y representándolo por grafica de pastel. Además se calcula la tasa de recurrencia dividiendo el número de casos con esta condición entre el tamaño de la muestra, así como su intervalo de confianza de 95% correspondiente (intervalo de proporción).

Período libre de enfermedad:

Se estima la media del período de libre de enfermedad en meses, su desviación estándar y se calcula un intervalo de confianza del 95%.

Supervivencia:

Se estima la media de supervivencia en meses, su desviación estándar y se calcula un intervalo de confianza del 95%.

Curvas de Kaplan-Meier:

Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan Meier en el programa SPSS 20®, y se recuperó información sobre media y desviación estándar de período de supervivencia y período libre de enfermedad, con sus respectivos intervalos de confianza de 95%.

Se hizo un análisis de significancia estadística, por medio del método de Log Rank (prueba de Mantel-Cox) para evaluar si el período libre de enfermedad y la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple negativo está asociado al tipo de tratamiento administrado y el estadio de la enfermedad. Las variables conjugadas para este análisis son:

- Estadío clínico-recurrencia
- Tratamiento-recurrencia
- Estadío clínico-supervivencia
- Tratamiento-supervivencia

También se recuperaron las gráficas de supervivencia de Kaplan-Meier en las que se compararán los tratamientos y el estadio con la proporción de pacientes vivos y meses de supervivencia / período libre de enfermedad.

6. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados del estudio en el cual se obtuvo una base de datos de pacientes con cáncer de mama a quienes se les realizaron estudios de inmunohisto-química en 2009 y 2010. Esta contaba con 107 pacientes con cáncer de mama triple-negativo, la misma fue depurada ya que se presentaba 21 números de expedientes clínicos duplicados. Con este listado de 86 historias clínicas se solicitaron en el archivo del Instituto de Cancerología (INCAN) donde se llevó a cabo el trabajo de campo.

Durante la revisión de los expedientes se encontraron 3 casos de pacientes tratadas previo al período de estudio, 3 pacientes que presentaban por lo menos un receptor hormonal positivo, 4 pacientes que no correspondían a diagnóstico de cáncer de mama, 7 pacientes que no contaban con la información completa sobre su diagnóstico y tratamiento y 1 expediente que no se pudo encontrar; llevando a un total de 18 casos que fueron excluidos del estudio por lo cual se contó con una muestra de estudio de 68 pacientes.

Luego de obtenida la información de los expedientes se complementó con llamadas telefónicas a cada uno de los pacientes del estudio con el fin de averiguar el estado actual de las mismas. Se obtuvo un índice de respuesta de 42 pacientes.

6.1 Edad al momento del diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo.

TABLA 1

Distribución de frecuencias de edad al momento del diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010
Guatemala, julio 2012.

Rango	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
< 30	2	2.94%	2.94%
31-40	16	23.53%	26.47%
41-50	23	33.82%	60.29%
51-60	14	20.59%	80.88%
>61	13	19.12%	100%
Total	68	100%	100%
Media	49.03	Mediana	48
Valor mínimo	23	Valor máximo	81
Rango	58	Desviación estándar	12.08

Fuente: Datos recolectados de archivo INCAN. Julio 2012

6.2 Estadio clínico de presentación al momento del diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo.

TABLA 2

Estadio clínico de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo al momento del diagnóstico. INCAN 2009-2010
Guatemala, julio 2012.

Estadio		Frecuencia	Porcentaje	
<i>I</i>	<i>A</i>	2	2.95%	39.7%
	<i>B</i>	2	2.95%	
<i>II</i>	<i>A</i>	12	17.6%	54.4%
	<i>B</i>	11	16.2%	
<i>III</i>	<i>A</i>	10	14.7%	54.4%
	<i>B</i>	23	33.8%	
	<i>C</i>	1	1.5%	
<i>IV</i>		3	4.4%	
<i>No clasificable</i>		4	5.9%	
Total		68	100%	

Fuente: Datos recolectados de archivo INCAN. Julio 2012

6.3 Recurrencia de la enfermedad en las pacientes tratadas por cáncer de mama triple-negativo.

TABLA 3

Tasas de recurrencia en las pacientes con cáncer de mama triple-negativo.
INCAN 2009-2010. Guatemala, julio 2012.

(n = 28)	Proporción	Intervalo de confianza (95%)	
		Límite inferior	Límite superior
<i>Recurrencia general</i>	41.18%	28,744	53,609
<i>Recurrencia local</i>	13.23%	4,446	22,025
<i>Recurrencia sistémica</i>	27.94%	16,541	39,341

Fuente: Datos recolectados de archivo INCAN. Julio 2012

6.4 Período libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de mama triple-negativo.

TABLA 4

Período libre de enfermedad en meses en las pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010. Guatemala, julio 2012.

Media (meses) n= 68			
Valor estimado	Error estándar	Intervalo de confianza (95%)	
		Límite inferior	Límite superior
29.094	1.973	25.227	32.961

FUENTE: Base de datos y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

6.5 Supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo.

TABLA 5

Supervivencia en meses en las pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010. Guatemala, julio 2012.

Media (meses) n =68			
Valor estimado	Error estándar	Intervalo de confianza (95%)	
		Límite inferior	Límite superior
37.997	1.845	34.381	41.612

FUENTE: Base de datos y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

6.6 Supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo según estadio clínico al momento del diagnóstico.

TABLA 6

Período libre de enfermedad en meses según estadio clínico de la enfermedad de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010
Guatemala, julio 2012.

Estadio* (n = 68)	Media (meses)			
	Valor estimado	Error estándar	Intervalo de confianza (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<i>No clasificable</i>	22.075	3.746	14.734	29.416
<i>II</i>	33.552	2.564	28.527	38.577
<i>III</i>	26.244	2.833	20.692	31.796
<i>IV</i>	3.700	3.700	.000	10.952
<i>General</i>	28.476	2.031	24.496	32.456

*Los pacientes con Estadio I no presentaron recurrencia por lo que no se presentan datos

FUENTE: Base de datos y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

TABLA 7

Evaluación de la significancia estadística del período libre de enfermedad según estadio clínico de la enfermedad de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010. Guatemala, julio 2012.

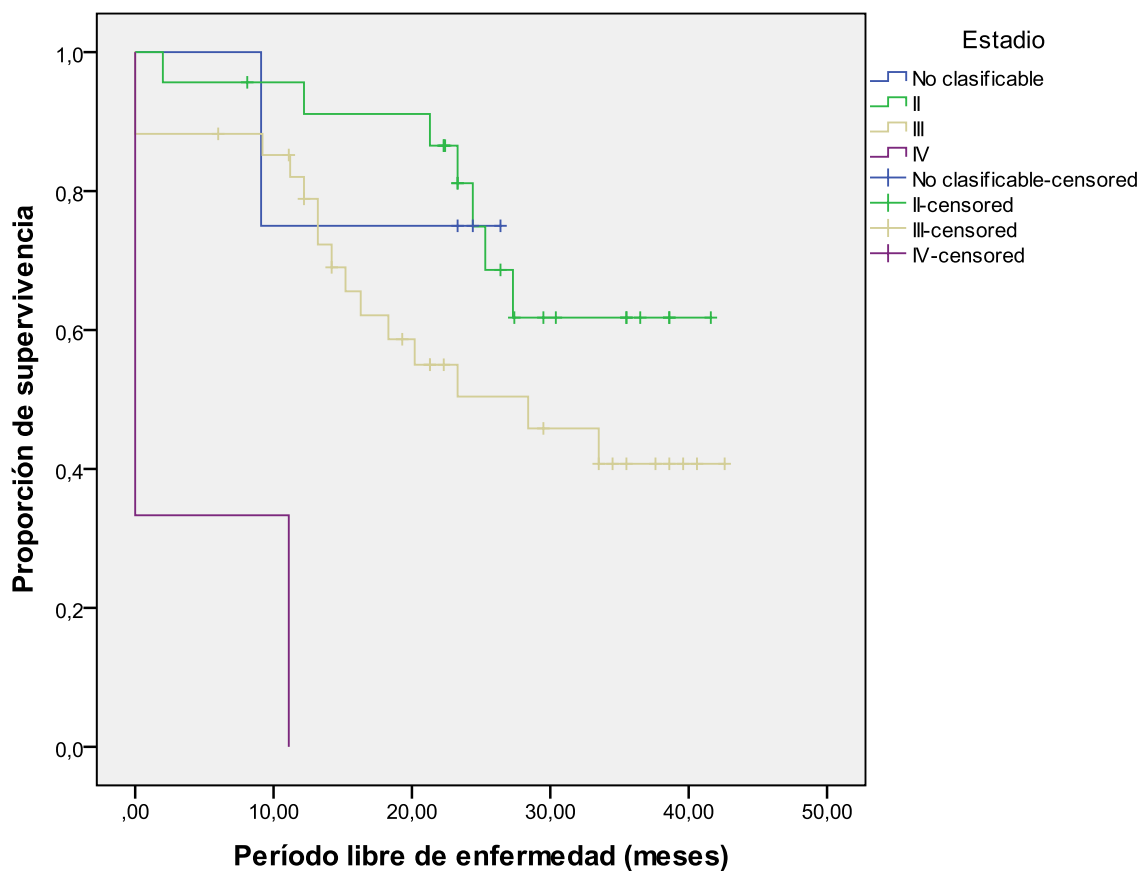
	Chi-cuadrado	df	Significancia
<i>Log Rank (Mantel-Cox)</i>	25.128	3	.000
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes niveles de Estadio			

FUENTE: Base de datos y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

GRÁFICA 1

Período libre de enfermedad en meses según estadio clínico de la enfermedad en las pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010

Guatemala, julio 2012.



FUENTE: Tabla 6 y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

TABLA 8

Supervivencia en meses según estadio clínico de la enfermedad en las pacientes con
cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010.

Guatemala, julio 2012.

Estadio* (n = 68)	Media (meses)			
	Valor estimado	Error estándar	Intervalo de confianza (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<i>No clasificable</i>	22.575	3.313	16.082	29.068
<i>II</i>	40.570	1.341	37.941	43.198
<i>III</i>	40.969	2.441	36.185	45.753
<i>IV</i>	9.650	2.550	4.652	14.648
<i>General</i>	41.101	1.780	37.611	44.590

*Los pacientes con Estadio I no mostraron mortalidad por lo que no se presentan datos

FUENTE: Base de datos y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

TABLA 9

Evaluación de la significancia estadística de la supervivencia según estadio clínico de la
enfermedad en las pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010.

Guatemala, julio 2012.

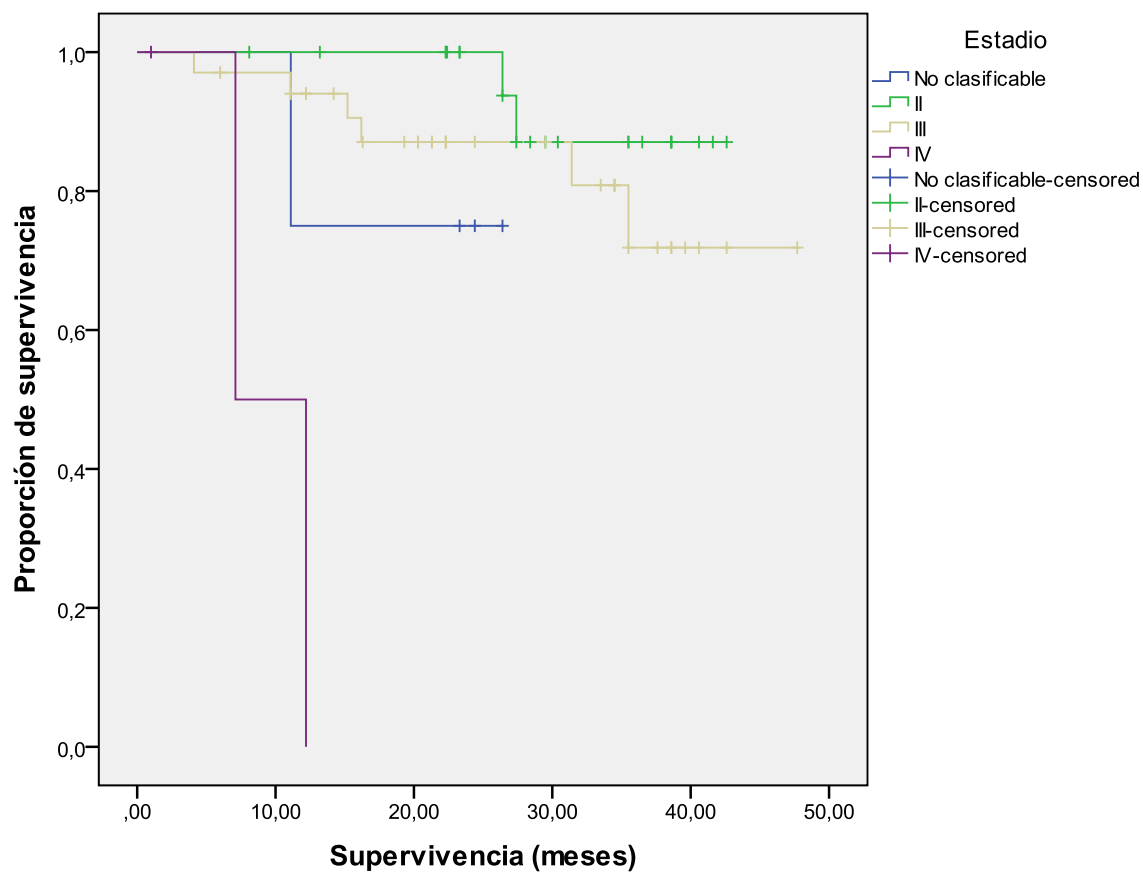
	Chi-cuadrado	df	Significancia
<i>Log Rank (Mantel-Cox)</i>	33.441	3	.000
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes niveles de Estadio			

FUENTE: Base de datos y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

GRÁFICA 2

Supervivencia en meses según estadio clínico de la enfermedad en las pacientes con
cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010.

Guatemala, julio 2012.



FUENTE: Tabla 8 y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

6.7 Supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo según el tratamiento administrado.

TABLA 10

Período libre de enfermedad en meses según estadio clínico de la enfermedad de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo.

INCAN 2009-2010. Guatemala, julio 2012.

Tratamiento (n = 64) ¹	Media (meses)			
	Valor estimado	Error estándar	Intervalo de confianza (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
Enfermedad temprana (Estadios I – II) ²				
<i>Cirugía + quimioterapia + radioterapia</i>	32.050	2.949	26.270	37.830
Enfermedad temprana	32.050	2.949	26.270	37.830
Enfermedad avanzada (Estadios II – IV)				
<i>Cirugía + quimioterapia + radioterapia</i>	30.881	2.973	25.055	36.708
<i>Quimioterapia</i>	1.2	1.073	.000	3.304
<i>Cirugía + quimioterapia</i>	19.061	3.259	12.673	25.449
<i>Quimioterapia + radioterapia</i>	14.950	8.224	.000	31.069
Enfermedad avanzada	24.399	2.804	18.904	29.895
<i>General</i>	27.124	2.188	22.836	31.412

¹Los pacientes con enfermedad *no clasificable* fueron excluidos.

²Los pacientes con enfermedad temprana que recibieron Qx y los que recibieron Qt no presentaron enfermedad.

FUENTE: Base de datos y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

TABLA 11

Evaluación de la significancia estadística para período libre de enfermedad según estadio clínico de la enfermedad de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo.

INCAN 2009-2010. Guatemala, julio 2012.

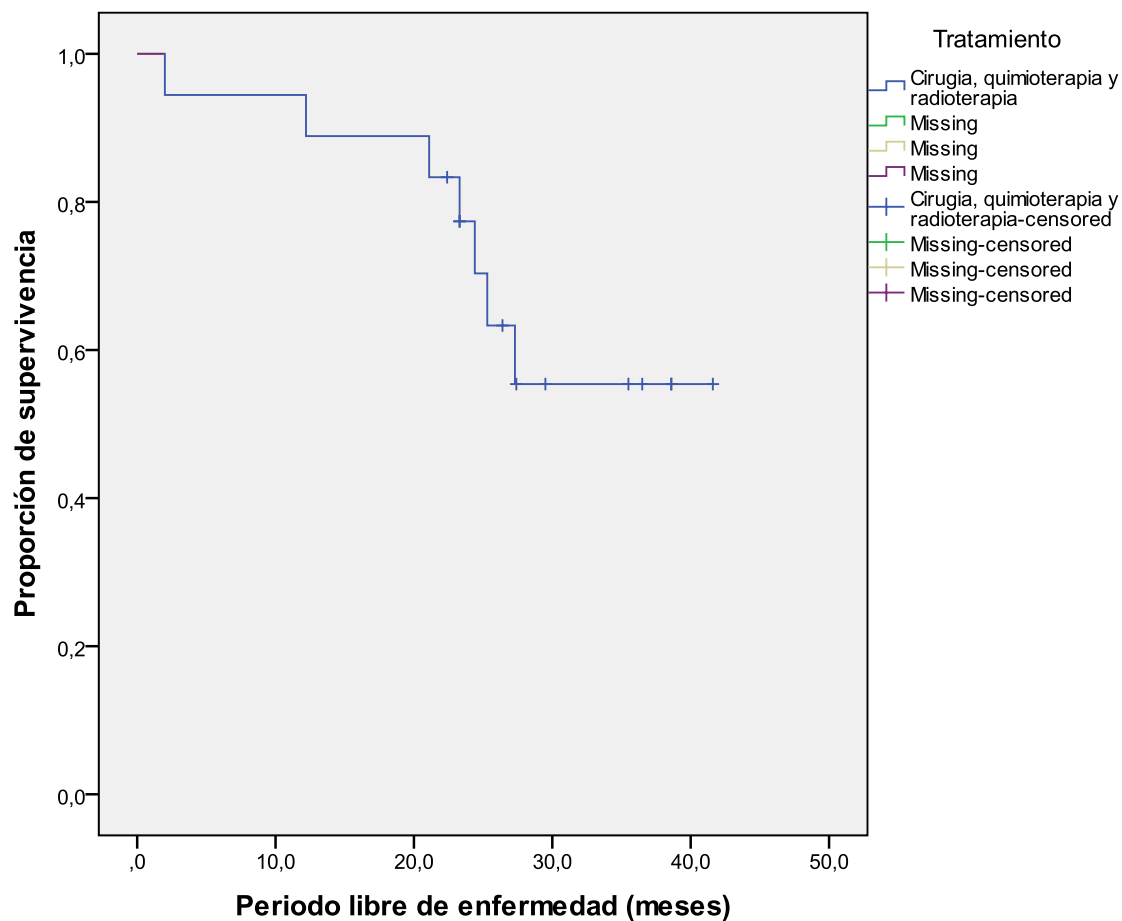
	Chi-cuadrado	df	Significancia
<i>Log Rank (Mantel-Cox)</i>	19.422	3	.000
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes niveles de Estadio			

FUENTE: Base de datos y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

GRÁFICA 3

Periodo libre de enfermedad en meses según estadio clínico temprano de las
pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010.

Guatemala, julio 2012.

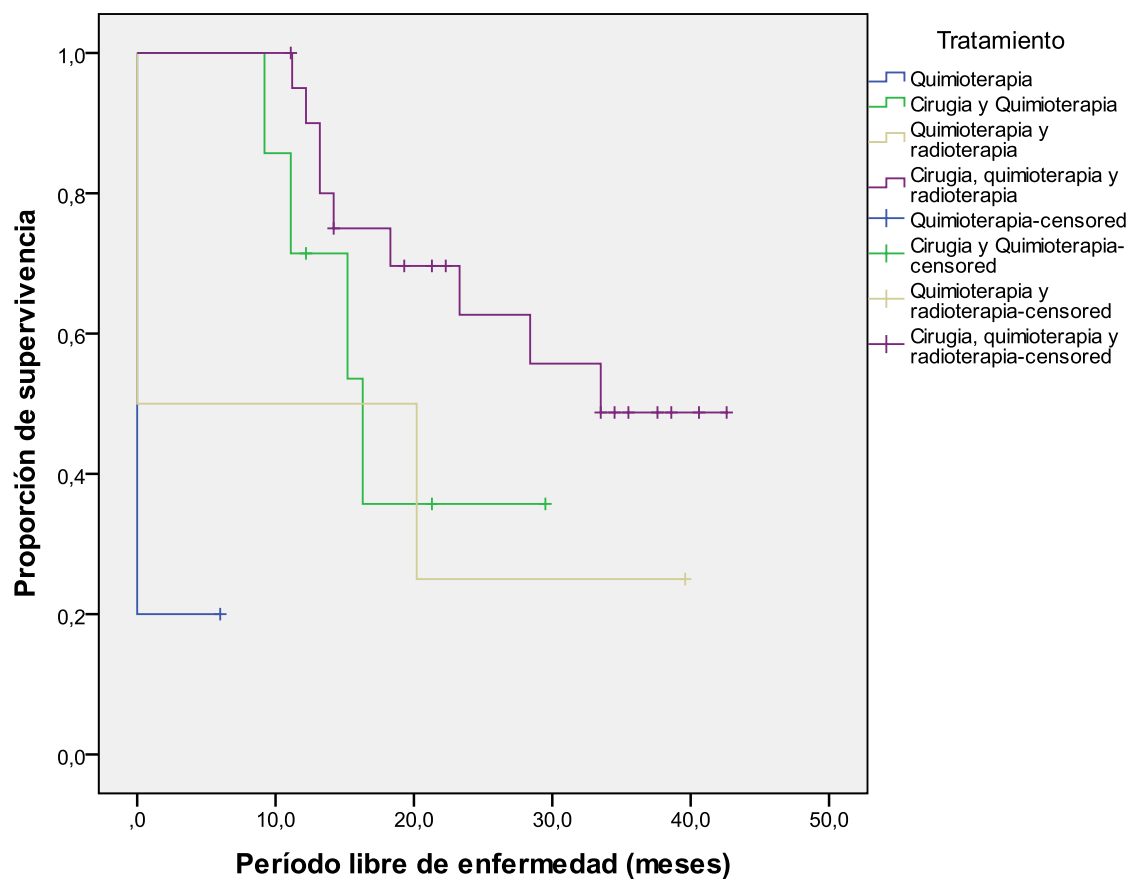


FUENTE: Tabla 10 y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

GRÁFICA 4

Periodo libre de enfermedad en meses según estadio clínico avanzado de las
pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010.

Guatemala, julio 2012.



FUENTE: Tabla 10 y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

TABLA 12

Supervivencia en meses según estadio clínico de la enfermedad de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010.

Guatemala, julio 2012.

Tratamiento (n = 64) ¹	Media (meses)			
	Valor estimado	Error estándar	Intervalo de confianza (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
Enfermedad temprana (Estadios I – II) ²				
<i>Cirugía + quimioterapia + radioterapia</i>	36.279	1.789	32.773	39.785
Enfermedad temprana	36.279	1.789	32.773	39.785
Enfermedad avanzada (Estadios II – IV)				
<i>Cirugía + quimioterapia + radioterapia</i>	44.144	2.371	39.498	48.791
<i>Quimioterapia</i>	12.833	3.191	6.580	19.087
<i>Cirugía + quimioterapia</i>	32.171	4.358	23.630	40.713
<i>Quimioterapia + radioterapia</i>	27.650	7.138	13.660	41.640
Enfermedad avanzada	39.119	2.628	33.968	44.271
<i>General</i>	37.459	1.978	33.582	41.337

¹Los pacientes con enfermedad *no clasificable* fueron excluidos.

²Los pacientes con enfermedad temprana que recibieron Qx y los que recibieron Qt no presentaron muerte.

FUENTE: Base de datos y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

TABLA 13

Evaluación de la significancia estadística para la supervivencia según estadio clínico de la enfermedad de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010.

Guatemala, julio 2012.

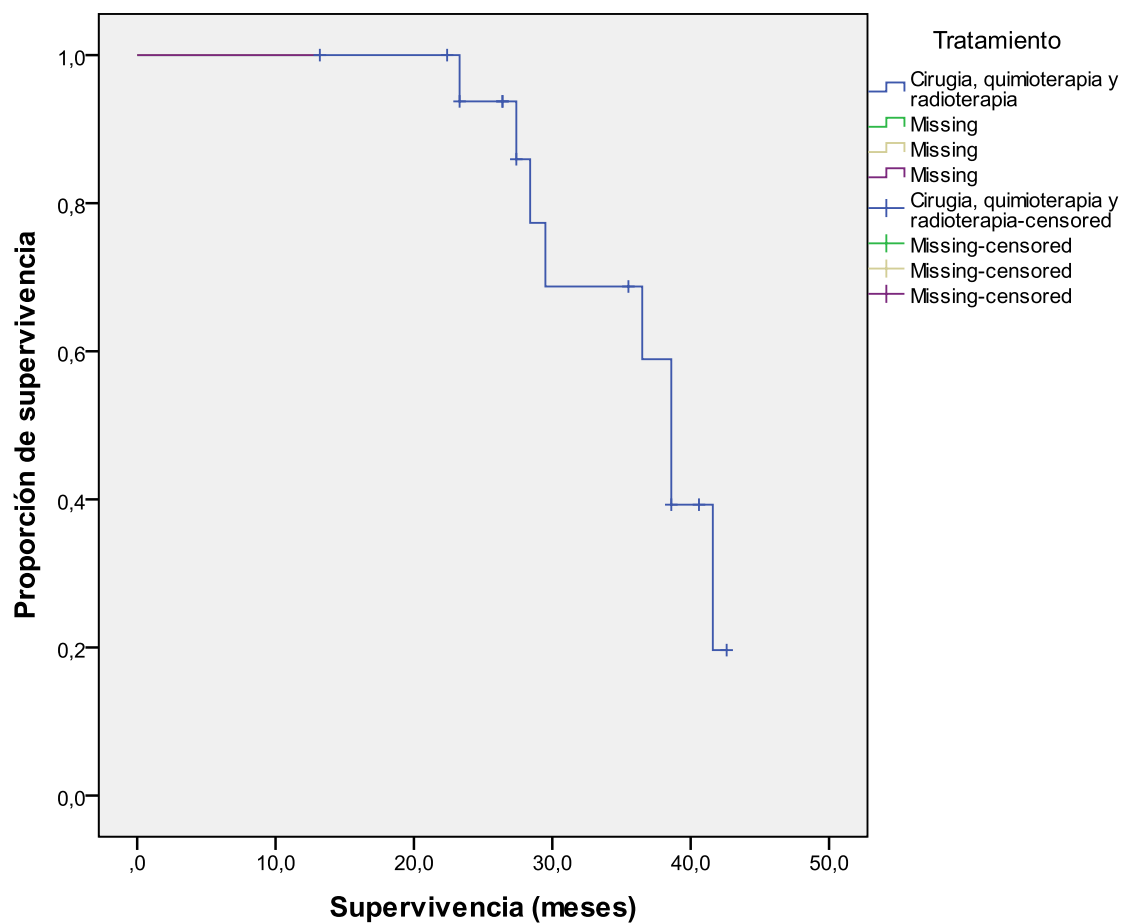
	Chi-cuadrado	df	Significancia
<i>Log Rank (Mantel-Cox)</i>	12.193	3	.007
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes niveles de Estadio			

FUENTE: Base de datos y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

GRÁFICA 5

Supervivencia en meses según estadio clínico temprano de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010.

Guatemala, julio 2012.

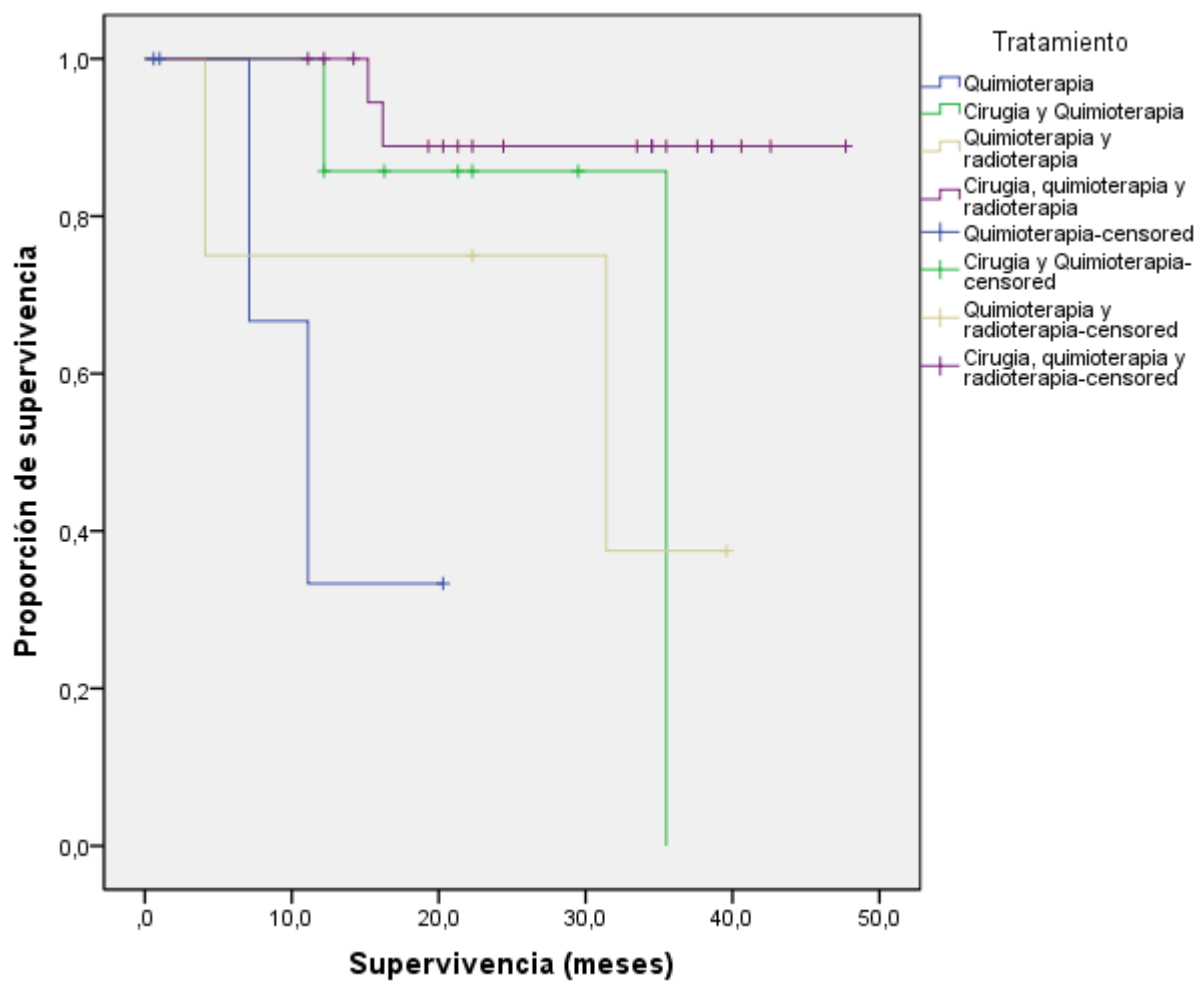


FUENTE: Tabla 12 y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

GRÁFICA 3

Supervivencia en meses según estadio clínico avanzado de las pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010.

Guatemala, julio 2012.



FUENTE: Tabla 12 y análisis de supervivencia Kaplan-Meier - SPSS 20®

7. DISCUSIÓN

En este estudio se encontró una media de edad al momento del diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama triple negativo de 49 ± 12.08 años (tabla 1) lo cual es comparable con una media de 53 años reportada por Dent (25). Se encontró la mayor frecuencia dentro del rango de 41 a 50 lo cual coincide con la pre menopausia (13); recalcando la importancia de la educación en salud a la población femenina sobre un auto examen físico frecuente y consulta a los servicios médicos que conlleve a una detección temprana y por lo tanto un tratamiento a tiempo.

Se identificó que el cáncer de mama triple-negativo se presenta en estadios clínicos avanzados al momento de la detección, encontrándose el estadio III en un 50% de los casos (tabla 2) lo cual se puede relacionar a lo reportado en la literatura por Dent quien encontró tumores en estadio III en un 66% de las pacientes (25). Estos estadios avanzados de la enfermedad por lo general están asociados a enfermedad localmente avanzada, mayor tamaño tumoral y afectación de nódulos linfáticos lo que conlleva a un mal pronóstico para las pacientes reduciendo las opciones terapéuticas y disminución del período de enfermedad y una pobre supervivencia.

Se estableció que la tasa de recurrencia para las paciente con cáncer de mama triple-negativo del 41.18% (tabla 3); siendo la recaída sistémica del 27.94% lo cual concuerda con lo reportado por Carey donde se presentó enfermedad sistémica en un 33.9% de las pacientes mientras que se encontró un 13.23% de recurrencia local que contrasta con un 13% de enfermedad local (7). Esto permite evaluar el comportamiento biológico de la enfermedad en el cual la recurrencia local no predice la diseminación sistémica lo cual se asocia a un pronóstico desalentador.

Dentro de los patrones de diseminación sistémica encontramos metástasis pulmonar en un 42%, mama contralateral 16%, huesos 32, sistema nervioso central e hígado en 5% cada uno (Anexo 3) esto es similar a lo presentado por Foulkes en 2010 (2).

Se determino una media del período libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama triple-negativo es de 29 meses (tabla 4) similar a lo descrito por Carey quien encontró una media de tiempo para recurrencia de 36 meses. Estos hallazgos reflejan el mal pronóstico que presenta esta enfermedad ya que conlleva a una rápida progresión luego de la recaída hasta la muerte (7).

Se pudo encontrar que la media de supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple-negativo es de 38 meses (tabla 5) y según lo descrito por Dent el desenlace fatal de la enfermedad suele ser precedida por recurrencia de la enfermedad en una media de 9 meses (25).

A través del análisis de supervivencia Kaplan-Meier se pudo determinar de que el estadio que mostró mayor periodo libre de enfermedad fue el II (33 meses), seguido del III (26 meses); mientras que el estadio IV presento 4 meses de periodo libre de enfermedad (tabla 6). Cabe mencionar que las pacientes con estadio I no presentaron recaída de la enfermedad en este estudio. Se encontró asociación entre estadio y periodo libre de enfermedad al descartarse la hipótesis nula de igualdad en los estadios evaluados por medio de las pruebas estadísticas de significancia (tabla 7). Estos hallazgos reflejan la naturaleza agresiva de la enfermedad que tiene un pico de recurrencia en los primeros años luego del diagnóstico y un comportamiento de recurrencia a distancia raramente precedida por recurrencia local lo que disminuye la expectativa de vida luego de su detección (24).

Se pudo encontrar que el estadio IV presento una supervivencia de 10 meses, mientras que los estadios III y II presentaron una media de supervivencia de 41 meses cada uno (tabla 8). El estadio I no presento mortalidad en este estudio. Con la evaluación estadística (tabla 9) se puede rechazar la hipótesis nula planteada ya que se establece que las pacientes con estadios avanzados presentan una tasa de mortalidad aumentada en los primeros 5 años luego del diagnóstico (24).

En cuanto al periodo libre de enfermedad en las pacientes con estadios tempranos se pudo encontrar que a quienes recibieron cirugía mas quimioterapia y cirugía no presentaron recaída de la enfermedad en este estudio mientras que las que recibieron cirugía en conjunto con quimioterapia y radioterapia presentaron 32 meses (IC 95% - 26.27 – 37.83) sin enfermedad. Esto se puede contrastar con los pacientes con estadios avanzados a quienes ante el tratamiento multidisciplinario (cirugía, quimioterapia y radioterapia) presentaron un periodo libre de enfermedad de 31 meses (IC 95% - 25.055 – 36.708); a diferencia de quienes recibieron quimioterapia por si sola (1 mes), quimioterapia y radioterapia (15 meses) y cirugía mas quimioterapia (19 meses) (tabla 10).

A través del estimador de Kaplan-Meier se observan datos similares encontrando que en las pacientes con enfermedad temprana que recibieron cirugía y está en combinación con quimioterapia no presentaron mortalidad, así como el hallazgo de una supervivencia de 36 meses (IC 95% - 32.773 - 39.785) para las pacientes que recibieron estos tres combinados. Un comportamiento parecido se observa en las pacientes con enfermedad en estadios avanzados donde se encuentra que para las pacientes que recibieron tratamiento de cirugía asociada a quimioterapia y radioterapia presentaron una supervivencia de 44 meses (IC 95% - 39.498 – 48.791) la cual es significativamente mayor a las demás combinaciones de tratamientos. Se puede rechazar la hipótesis nula al encontrar asociación entre el tratamiento recibido y la supervivencia debido a que usualmente los pacientes con enfermedad avanzada o con factores de mal pronóstico deben abordar multidisciplinariamente (anexo 4) beneficiándose así de la quimioterapia neoadyuvante la cual está recomendada para pacientes con enfermedad localmente avanzado en conjunto con los beneficios de la terapia adyuvante de quimioterapia y radioterapia con el fin de reducir el riesgo de recurrencia y mortalidad a través de la erradicación de la enfermedad micrometastásica (7).

8. CONCLUSIONES

- 8.1** El rango de edad más afectado en las pacientes con cáncer de mama triple-negativo se encuentra entre los 41 y 50 años en un 33.82%; mientras que la media fue de 49 ± 12.08 años.
- 8.2** En las pacientes con cáncer de mama triple-negativo el estadio clínico de presentación más frecuente al momento del diagnóstico es el estadio III en un 50%.
- 8.3** La tasa de recurrencia general de la enfermedad en las pacientes con cáncer de mama triple-negativo es del 41.18%, con 13.23% de recurrencia local y 27.94% de recurrencia sistémica.
- 8.4** La media del período libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama-triple negativo es de 29 meses.
- 8.5** La media de supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple-negativo es de 38 meses.
- 8.6** El estadio IV presentó menor supervivencia en las pacientes con cáncer de mama triple-negativo; con un periodo libre de enfermedad de 4 meses y una supervivencia de 10 meses.
- 8.7** La cirugía, quimioterapia y radioterapia como combinación de tratamiento fue la que presentó mejor supervivencia, con un periodo libre de enfermedad de 32 meses en estadios tempranos y 31 meses en estadios avanzados; y una supervivencia de 36 meses en estadios tempranos y 44 meses en estadios avanzados.

9. RECOMENDACIONES

9.1 Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

- Promover a través del nivel primario de atención en salud la información acerca de la enfermedad y sus manifestaciones así como el auto examen de mama.
- Invertir en equipo diagnóstico tanto en los hospitales nacionales como regionales con el fin de poder ofrecer a la población un diagnóstico temprano y de fácil acceso.

9.2 Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.”

- Promocionar campañas continuas de diagnóstico de cáncer de mama.
- Impulsar la investigación y el análisis continuo de los resultados obtenidos a partir de los tratamientos ofrecidos con el fin de evaluar los alcances y la efectividad de los protocolos de manejo actuales.

9.3 Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos

- Instar a los estudiantes de pregrado y postgrado sobre la adecuada comprensión de la fisiopatología del cáncer de mama, su diagnóstico y tratamiento.

9.4 Pacientes femeninas

- Crear una cultura de información sobre la enfermedad y promover el auto examen físico en las pacientes para identificar los signos tempranos.

10. APORTES

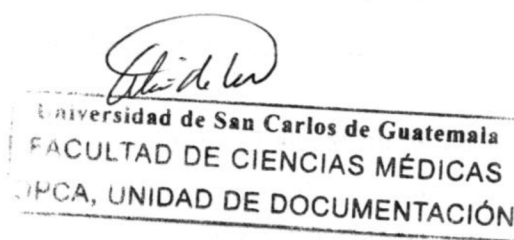
- 10.1** Los resultados generados en esta investigación dan la oportunidad de comparar la realidad del cáncer de mama triple-negativo en Guatemala con estudios de otras latitudes sobre el comportamiento de la enfermedad, el cual es muy similar a lo reportado internacionalmente independientemente de las diferencias demográficas que se puedan presentar.
- 10.2** Se logro obtener un panorama sobre la evolución de la enfermedad a través de la edad de aparecimiento, el estadio clínico de presentación y sus patrones de diseminación así como su evolución luego de las distintas modalidades terapéuticas utilizadas en el manejo de estas pacientes.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guatemala. Instituto Nacional de Cancerología. Registro Hospitalario año 2010. Informe de los casos nuevos de cáncer en el Instituto de cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” –INCAN- durante el año 2010. [en línea] Guatemala: INCAN; 2012. [accesado 6 Feb 2012] [27 p.] Disponible en: <http://regcangua.zzl.org/>
2. Foulkes W, Smith I, Reis-Filho J. Triple-negative breast cancer: current concepts. N Engl J Med. [en línea] 2010 Nov [accesado 6 Feb 2012]; 363(20): 1938-1948 Disponible en: http://www.mcgill.ca/cancergenetics/sites/mcgill.ca.cancergenetics/files/nejm_review_t_riple-negative_breast_cancer_foulkes.pdf
3. Chustecka Z. Survival disadvantage seen for triple-negative breast cancer. Cancer [en línea] 2007 Mar [accesado 24 Ene 2012] Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/554234>
4. Eric P. Winer E, Sledge G, Newman L, Ford J. State-of-the-art treatment for triple negative breast cancer. Medscape [en línea] 2011 Feb [accesado 28 Ene 2012] Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/737322>
5. Boughton B. Identifying risk factors for triple-negative breast cancer. Medscape [en línea] 2011 [accesado 6 Feb 2012] Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/738883>
6. Roohi I, Bui M. A review of triple-negative breast cancer. Cancer Control [en línea] 2010 [accesado 20 Feb 2012] 17 (3): 173-176 Disponible en: <http://www.moffitt.org/CCJRoot/v17n3/pdf/173.pdf>
7. Carey L, Anders C. Triple-negative breast cancer. [en línea] Up to date [actualizado 7 Oct 2011; accesado 24 Feb 2012] Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/triple-negative-breast-cancer?source=search_result&search=breast+cancer+negative&selectedTitle=1%7E150
8. Gucalp A, Traina A. Triple-negative breast cancer: adjuvant therapeutic options. Chemotherapy Research and Practice. [en línea] 2011. [accesado 6 Feb 2012]; doi:10.1155/2011/696208. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/chrp/2011/696208/ref/>
9. Segundo Congreso del Instituto de Cancerología INCAN en colaboración con el Siteman Cancer Center, Universidad de Washington en St. Louis MO. Cáncer de mama. 23 y 24 de febrero de 2012. Guatemala: INCAN; 2012.
10. Dolle J, Daling J, White E. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [en línea] 2009 Mar

- [accesado 6 Feb 2012]; doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-1005. Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/18/4/1157.full.pdf+html>
11. Lewinson E, Montague A. Diagnosis and treatment of breast cancer: International clinical forum. Baltimore: Williams & Wilkins; 1981.
 12. Bravo C. Factores pronósticos en cáncer de mama. [tesis Médico y Cirujano] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2002.
 13. D'Agostino R, Castañeda A, Di Iorio F. Epidemiología del cáncer de mama en el distrito II. [en línea] Argentina: Colegio de Médicos; 2002 [accesado 31 Ene 2012] Disponible en: <http://www.colmed2.org.ar/images/publ03.pdf>
 14. Donegan W. History of breast cancer. [en línea] [S. l.]: Saunders; 2002 [accesado 6 Feb 2012] Disponible en: <http://www.bcdecker.com/sampleofchapter/1550092723.pdf>
 15. Bruicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Pollock R. Schwartz's manual of surgery. 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
 16. Medscape [en línea]. Nueva York: Harris J. [actualizado 18 Nov 2011; accesado 28 Ene 2012]. Swart R, Downey L, Singh M, et al. Breast cancer. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1947145-overview>
 17. Guatemala. Instituto Nacional de Cancerología. Registro de cáncer de Guatemala. Informe preliminar: Incidencia de cáncer del departamento de Guatemala 1995-1997. [en línea] Guatemala: INCAN; 2002. [accesado 6 Feb 2012] [16 p.] Disponible en: <http://regcangua.zzl.org/>
 18. ----- . Registro Hospitalario año 2008. Informe de los casos de cáncer registrados en el Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S." –INCAN- durante el año 2008. [en línea] Guatemala: INCAN; 2011. [accesado 6 Feb 2012] [65 p.] Disponible en: <http://regcangua.zzl.org/>
 19. ----- . Registro de cáncer de Guatemala. Informe preliminar: Mortalidad por cáncer del departamento de Guatemala 1995-1997. [en línea] Guatemala: INCAN; 2002. [accesado 6 Feb 2012] [34 p.] Disponible en: <http://regcangua.zzl.org/>
 20. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robins y Cotran patología estructural y funcional. 7 ed. Madrid: Elsevier; 2005.
 21. AJCC Cancer Staging Manual. Breast cancer staging. 7 ed. Chicago: AJCC; 2011 [en línea] [actualizado 1 Dic 2011; accesado 22 Feb 2012] [2 p.] Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/staging/index.html>
 22. Stephens F, Reinhard K, Allen-Mersh T, Hortobagyi G, Khayat D, Picksley S, et al. Basics of oncology. Berlin: Springer; 2009.

23. Harris J, Lippman M, Morrow M. Diseases of the breast. 3 ed. Madrid: Marbán Libros; 2009.
24. Anders C, Carey L. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. Clin Breast Cancer. [en línea] 2009 [accesado 28 Ene 2012]; 9: Supl 2. [8 p.] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2919761/?tool=pmcentrez>
25. Dent R, Trudeau M, Pritchard K. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. American Association for Cancer Research [en línea] 2007 Ago [accesado 6 Feb 2012]; doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045: [6 p.] Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/15/4429>
26. Lozano R, Gómez H, Lewis S, Torres-Sánchez L, López-Carrillo L. Tendencias del cáncer de mama en América Latina y el Caribe. Salud pública de México [en línea] 2009 [accesado 22 Mar 2012] 51: Supl 2. [10 p.] Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342009000800004&script=sci_arttext



12. ANEXOS

ANEXO 1

Tratamiento administrado a las pacientes con cáncer de mama triple-negativo.

INCAN 2009-2010. Guatemala, julio 2012.

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
<i>Cirugía</i>	3	4.41%
<i>Quimioterapia</i>	5	7.35%
<i>Cirugía + Quimioterapia</i>	15	22.06
<i>Quimioterapia + Radioterapia</i>	4	5.88%
<i>Quimioterapia + Cirugía + Radioterapia</i>	41	60.30%
Total	68	100%

Fuente: Datos recolectados de archivo INCAN. Julio 2012

ANEXO 2

Recurrencia en las pacientes con cáncer de mama triple-negativo.

INCAN 2009-2010. Guatemala, julio 2012.

Recurrencia	Frecuencia	%
<i>Local</i>	9	32.1%
<i>Sistémica</i>	19	67.9%
Total	28	100%

Fuente: Datos recolectados de archivo INCAN. Julio 2012

ANEXO 3

Recurrencia sistémica en pacientes con cáncer de mama triple-negativo. INCAN 2009-2010. Guatemala, julio 2012.

Metástasis (n = 29)	Frecuencia	Porcentaje
<i>Pulmonar</i>	8	42.1%
<i>Oseas</i>	6	31.6%
<i>Mama contra lateral</i>	3	15.8%
<i>Sistema nervioso</i>	1	5.25%
<i>Hepática</i>	1	5.25%
Total	19	100%

Fuente: Datos recolectados de archivo INCAN. Julio 2012

ANEXO 4

Tratamiento administrado a las pacientes con cáncer de mama triple-negativo según estadio de la enfermedad. INCAN 2009-2010.
Guatemala, julio 2012.

Tratamiento (n = 64)¹	Estadios tempranos I – II (n = 27)		Estadios avanzados III – IV (n = 37)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<i>Cirugía</i>	2	7.41%	-	-
<i>Quimioterapia</i>	-	-	5	13.51%
<i>Cirugía + Quimioterapia</i>	7	25.92%	7	18.92%
<i>Quimioterapia + Radioterapia</i>	-	-	4	10.81%
<i>Quimioterapia + Cirugía + Radioterapia</i>	18	66.67%	21	56.76%

¹Los pacientes con enfermedad no clasificable fueron excluidos

Fuente: Datos recolectados de archivo INCAN. Julio 2012



BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
SUPERVIVENCIA DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE-NEGATIVO

CASO No.		HISTORIA CLÍNICA		PATOLOGIA No.	
SIGLAS		EDAD		TELEFONO	

FECHA DIAGNÓSTICO:								
DIAGNOSTICO INMUNOHISTOQUÍMICO:								
DIAGNOSTICO PATOLÓGICO:								
T1		T2		T3		T4		
N0		N1		N2		N3		
Mx		M0		M1				
Estadio 0	Estadio IA	Estadio IB	Estadio IIA	Estadio IIB	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IIIC	Estadio IV

TERAPIA SISTEMICA	<i>Neoadyuvante (si no recibió pasar a siguiente apartado)</i>		
Medicamento	Dosis	No. de ciclos	Fecha último ciclo

TRATAMIENTO QUIRURGICO			
Fecha de procedimiento			
Conservador		Mastectomía radical modificada	
Mastectomía radical clásica		Otro	

TERAPIA SISTEMICA	<i>Adyuvante</i>		
Medicamento	Dosis	No. de ciclos	Fecha último ciclo

RADIOTERAPIA ADYUVANTE			
Dosis aplicada			
Fecha inicio		Fecha finalizado	

RECURRENCIA Y ESTADO ACTUAL DE LA PACIENTE			
Fecha de inicio del tratamiento:		Tiempo de finalizado el tratamiento:	
Recurrencia	<i>Local</i>	<i>Sistémica</i>	
Fecha de detección recurrencia:		Periodo libre de enfermedad (meses)	
Viva		Muerta	
Fecha de defunción:		Supervivencia (meses)	

