

SESIONES CIENTÍFICAS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO Y SU COMPARACIÓN CON LOS OTROS SUBTIPOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL PROVINCIAL NEUQUÉN

Susana E. Morales,* Adriana Novoa,* Leonardo Gil,**** Sebastián Bernardi,****
María Mac Donnel,** Ariel Zwenger ***

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama está constituido por un grupo heterogéneo de tumores. La ausencia de los receptores de estrógeno, progesterona y de HER-2 , es decir, tumores triple negativo (TN), está asociada a carcinomas de gran tamaño, elevado grado histológico y mayor recurrencia, que los demás subtipos tumorales.

Objetivo

Describir las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama invasivo TN y compararlas con aquellas que presentaron tumores que expresan al menos un receptor positivo (+1RP).

Materiales y métodos

Se analizaron retrospectivamente 185 pacientes con cáncer de mama invasivo que concurrieron al Hospital Provincial Neuquén entre enero de 2006 y diciembre de 2010. Las pacientes fueron agrupadas en aquellas con tumores TN y con +1RP.

Resultados

El 19,5% (36/185) de las pacientes presentó tumores TN y el 80,5% (149/185) +1RP. El seguimiento medio fue 2,5 años ($DE \pm 1,5$; rango 0-6 años) y la edad al diagnóstico fue $54,9 \pm 2,1$ años en TN *versus* $55,4 \pm 1$ años en +1RP. El grado histológico 3 fue estadísticamente más frecuente en los tumores TN que en los +1RP (73,5% vs. 41,8%; $p=0,0008$). Asimismo, los tumores TN fueron de mayor tamaño y estadio más avanzado que aquellas con +1RP. La recurrencia fue estadísticamente más elevada en los TN (22,6% vs. 7,5%, $p=0,0132$). No se hallaron diferencias significativas tanto en la sobrevida global como en el tiempo libre de progresión en ambos grupos.

* Sector de Mastología del Servicio de Ginecología del Hospital Provincial Neuquén Dr. E. Castro Rendón.

** Servicio de Patología del Hospital Provincial Neuquén.

*** Servicio de Oncología del Hospital Provincial Neuquén.

**** Colaboradores asociados.

Correo electrónico para la Dra. Susana E. Morales: susanaemoraes@yahoo.com.ar

Conclusión

Las pacientes con cáncer de mama triple negativo se presentaron con tumores de mayor tamaño, alto grado histológico y estadio más avanzado, que en el resto de las pacientes al momento del diagnóstico.

Palabras clave

Triple negativo. Cáncer de mama. Hallazgos clínicos.

SUMMARY**Introduction**

Breast cancer is a heterogeneous group of tumors. The absence of estrogen receptors, progestin and HER-2, tumors triple negative (TN) is associated with large cell carcinomas, high histologic grade and higher recurrence tumor subtypes others.

Objective

To describe the clinicopathological features of patients with invasive breast cancer TN and compare them with those with tumors that express at least one receptor positive (+1RP).

Materials and methods

We retrospectively analyzed 185 patients with invasive breast cancer who attended in Neuquén Provincial Hospital between January 2006 and December 2010. Patients were grouped into those with tumors TN and +1RP.

Results

The 19.5% (36/185) of patients had TN tumors and 80.5% (149/185) +1RP. Mean follow-up was 2.5 years (SD $\pm$ 1.5; range 0-6 years) and age at diagnosis was 54.9 $\pm$ 2.1 years in TN versus 55.4 $\pm$ 1.0 years in +1RP. Histologic grade III was statistically more frequent in tumors TN than in +1RP (73.5% vs. 41.8%; $p=0.0008$). Also, tumors were larger and more advanced stages than those with +1RP. The recurrence was statistically higher in TN (22.6% vs. 7.5%; $p=0.0132$). No significant differences in both overall survival and time to progression free in both groups.

Conclusion

Patients with triple negative breast cancer presented with larger tumors, high histological grade and more advanced than the rest of the patients at diagnosis.

Key words

Triple negative. Breast cancer. Clinical findings.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama está conformado por un grupo heterogéneo de tumores con diferentes características morfológicas, formas de presentación, evolución clínica y respuesta al tratamiento.⁴ El pronóstico y tratamiento de las pacientes está determinado por múltiples factores: edad, estadio tumoral, tipo histológico, grado histológico, expresión de los receptores hormonales y del factor de crecimiento epidérmico tipo 2

(HER-2). La determinación del estado de los receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) y HER-2, es útil como factor de pronóstico y predicción, además de permitir seleccionar terapia blanco específica. El reciente desarrollo de estudios de expresión del perfil genético tumoral, ha permitido un mayor conocimiento de la biología de los carcinomas mamarios y ha identificado una nueva clasificación del cáncer de mama: luminal A y B, HER-2+, *normal breast* y *basal-like*, todos con relevancia clínica, pronós-

tica y terapéutica. El estudio genético tumoral no es fácilmente aplicable, por lo que en la práctica clínica muchas veces la división en subtipos se realiza en base a criterios inmunohistoquímicos, que tienen cierta similitud pero no son idénticos a los subtipos moleculares.¹⁸ Aproximadamente el 80% de los tumores *basal-like* presentan ausencia de expresión de los receptores RE, RP y HER-2, por lo que se correlacionan estrechamente con los cánceres de mama triple negativo (TN), pero no son sinónimos.²

El cáncer de mama triple negativo, es decir, aquel que se presenta con ausencia de RE, RP y HER-2, es identificado como un subgrupo con características especiales. Conforman el 12-20% de todos los cánceres de mama, afectando principalmente a mujeres jóvenes, afroamericanas y de bajo nivel socioeconómico.⁹ Frecuentemente, estos tumores son de gran tamaño, de elevado grado histológico y gran pleomorfismo celular; características que se encuentran asociadas con una elevada recurrencia y mal pronóstico.

El propósito de este estudio es conocer las características de nuestra población de pacientes con cáncer de mama subtipo triple negativo, identificado como un tumor de conducta más agresiva, y compararlo con el resto de los subtipos tumorales.

OBJETIVO

Describir la incidencia y características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama invasivo triple negativo y compararlas con aquellas que presentaron tumores que expresan al menos un receptor positivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional analítico

En el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2010 en el Sector de Pa-

tología Mamaria del Servicio de Ginecología del Hospital Provincial Neuquén, se atendieron a 225 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Se excluyeron del presente estudio 40 pacientes: 23 casos por corresponder a carcinoma mamario in situ, género masculino o pacientes con recurrencia de la enfermedad en el período mencionado pero con diagnóstico previo al 2006 y 17 casos por no contar con la determinación inmunohistoquímica de los tres receptores necesarios para clasificar los subtipos.

Las 185 pacientes incluidas fueron agrupadas en aquellas con carcinoma de mama invasivo con ausencia de expresión de RE, RP y HER-2 (triple negativo, TN) y aquellas con reactividad en al menos un receptor (+1RP).

Para su estadificación se utilizaron los criterios del American Joint Committee on Cancer (AJCC Cancer Staging Manual 7th ed, 2010).

La sobrevida global (SG) fue medida desde la fecha del diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de último control o fallecimiento de la paciente. Las pacientes perdidas fueron censadas a la fecha de su último control.

El tiempo libre de progresión (TLP) fue medido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la primera recurrencia de la enfermedad.

Inmunohistoquímica

Todos los especímenes tumorales disponibles, sometidos a la técnica de hematoxilina-eosina, fueron evaluados por patólogos del Servicio de Patología del Hospital Provincial Neuquén.

La expresión del RE, RP y HER-2 fue obtenida del informe de anatomía patológica. Para la determinación del RE y RP se utilizaron los anticuerpos 1D5 (dilución 1:35; Dako) y PgR 636 (dilución 1:50; Dako), respectivamente. El HER-2 fue detectado usando el CerB-2 oncoprint. Se empleó el HiDef Detection™ HRP Polymer (954D-30; Cell Marque) como sistema de detección.

El análisis inmunohistoquímico se llevó a cabo usando el procedimiento estándar en los tejidos embebidos en parafina.

La expresión de los RE y RP fue considerada positiva cuando la reactividad nuclear fue más del 10%. La expresión de HER-2 fue analizada de acuerdo al siguiente score: 0 sin reactividad en la membrana o reactividad en menos del 10% de las células tumorales; 1+ cuando la reactividad en la membrana en más del 10% de las células tumorales fue débil; 2+ cuando la reactividad en más del 10% de las células tumorales fue débil a moderada; y 3+ cuando más del 30% de las células tumorales presentó una reactividad fuerte. Fue considerado negativo un score de HER-2=0 y 1+, y positivo cuando el score fue 3+ o en los casos 2+ con amplificación por fluorescencia con hibridización in situ.

La interpretación de la inmunohistoquímica fue llevada a cabo sin ningún conocimiento del patólogo respecto de la recurrencia o de alguna otra medida de respuesta al tratamiento.

El grado histológico fue evaluado con el método de Bloom y Richardson.

Estadística

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistix v8.0. Para el análisis de los datos no paramétricos se utilizó χ^2 y para los paramétricos ANOVA de una vía. La sobrevida fue calculada aplicando el método de Kaplan-Meier. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De las 185 pacientes estudiadas, 36 casos (19,5%) correspondieron a tumores TN y 149 casos (80,5%) a tumores con +1RP. La determinación de los receptores estuvo disponible en todos los casos. La expresión hormonal fue: 70,3% RE+; 29,7% RE-; 64,9% RP+; y 35,1% RP-. Con respecto al HER-2 el 84,9% de los ca-

Receptores	n	%
RE- / RP- / HER-2-	36	19,5
RE+ / RP+ / HER-2-	94	50,8
RE- / RP+ / HER-2-	10	5,4
RE+ / RP- / HER-2-	17	9,2
RE- / RP- / HER-2+	9	4,9
RE+ / RP- / HER-2+	3	1,6
RE+ / RP+ / HER-2+	16	8,6

Tabla I. Descripción de los carcinomas mamarios de acuerdo a sus receptores.

sos fueron negativos mientras que solamente el 15,1% de los casos fueron positivos.

Con relación a los tumores con +1RP, el subtipo RE+/RP+/HER-2- fue el más frecuente seguido de los tumores RE+/RP-/HER-2- (Tabla I). Las características clínico-patológicas de ambos grupos se muestran en la Tabla II. La edad promedio general al momento del diagnóstico fue 55,3 años ($DE \pm 12,6$; rango 21-90 años). Las pacientes con tumores TN se diagnosticaron a los $54,9 \pm 2,1$ años mientras que aquéllas con +1RP fue a los $55,4 \pm 1,0$ años ($p = 0,8168$).

Se halló una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos respecto al tipo histológico del carcinoma mamario. Si bien el tipo más frecuente en ambos grupos fue el ductal, las pacientes con tumores TN presentaron una mayor incidencia de otros tipos histológicos tales como carcinoma metaplásico, adenoide quístico y papilar. El carcinoma lobulillar fue más frecuente en los tumores +1RP que en los TN (11,4% vs. 5,6%, respectivamente).

En los tumores TN, el grado histológico 3 fue más frecuente que en los +1RP (73,5% vs. 41,8%; $p = 0,0008$).

Las pacientes del grupo TN se presentaron con tumores de mayor tamaño al momento del diagnóstico; 28,0% en TN versus 17,4% en +1RP de T3 y 17,1% versus 5,4% de T4, respectivamente. Se observó una clara disminución del tamaño tumoral luego del tratamiento neoadyuvante en ambos grupos (en promedio 4,3 cm); no obstante, dicha disminución no fue

		+1RP n=149 (80,5%)	TN n=36 (19,5%)	p
Edad	<50	51 (34,2)	14 (38,9)	0,5991
	≥50	98 (66,8)	22 (61,1)	
Tipo histológico	Ductal	127 (85,2)	28 (77,8)	0,0074
	Lobulillar	17 (11,4)	2 (5,6)	
	Otros	5 (3,4)	6 (16,7)	
Grado histológico	I - II	85 (58,2)	9 (26,5)	0,0008
	III	61 (41,8)	25 (73,5)	
Estadio T	1	50 (33,6)	11 (31,4)	0,0179
	2	65 (43,6)	8 (22,9)	
	3	26 (17,4)	10 (28,6)	
	4	8 (5,4)	6 (17,1)	
Estadio pN	0	69 (50,7)	17 (54,8)	0,7175
	1	31 (22,8)	6 (19,4)	
	2	21 (15,4)	3 (9,7)	
	3	15 (11,0)	5 (16,1)	
Estadio M	0	131 (88,6)	32 (88,9)	0,9596
	1	16 (10,7)	5 (13,9)	
Estadio TNM	I	37 (24,8)	8 (22,2)	0,1483
	II	50 (33,6)	6 (16,7)	
	III	46 (30,9)	17 (47,2)	
	IV	16 (10,7)	5 (13,9)	

Tabla II. Características anátomo-clínicas de las pacientes con tumores +1RP y TN.

estadísticamente significativa al comparar los grupos. Luego del tratamiento neoadyuvante, los tumores TN disminuyeron de $8,3 \pm 0,7$ cm a $3,7 \pm 0,4$ cm, mientras que los tumores +1RP se redujeron de $7,6 \pm 0,5$ cm a $3,6 \pm 0,6$ cm.

En cuanto al estado ganglionar axilar, se presentaron con axila negativa el 50,7% en el grupo +1RP *versus* el 54,8% en TN. En pacientes con axila positiva: N1 22,8 *vs.* 19,4%; N2 15,4 *vs.* 9,7%; y N3 11,0% *vs.* 16,1%, respectivamente. El promedio de ganglios comprometidos en las pacientes con tumores TN fue $2,8 \pm 0,5$ mientras que las +1RP fue $4,2 \pm 1,0$.

El 24,3%, 30,3%, 34,1% y 11,4%, del total de pacientes fueron diagnosticadas con estadio I, II, III y IV, respectivamente. Se observó mayor incidencia de estadios III y IV en las pacientes con tumores TN que en los +1RP (47,2% *vs.* 30,9% y 13,9 *vs.* 10,7%, respectivamente).

En el 56,7% (n=101) de las pacientes se realizó cirugía conservadora y el 43,3% (n=77) no conservadora. El promedio de ganglios resecados fue de 11,6 (DE±9,5; rango 0-45). El 84,3% (n=118) de las pacientes realizaron quimioterapia y 69,9% (n=86) tratamiento hormonal. El tratamiento neoadyuvante (Tabla III) se realizó con más frecuencia en las pacientes con tumores TN que en aquellas con +1RP (41,7% *vs.* 22,9%; p=0,0229). Si bien el único caso de respuesta completa patológica obtenida luego del tratamiento neoadyuvante, correspondió a una paciente con tumor TN, no se observó ninguna diferencia en el porcentaje de respuesta a dicho tratamiento en ambos grupos. La cirugía no conservadora fue practicada más frecuentemente en las pacientes con tumores TN.

El tiempo medio de seguimiento fue de 2,5 años (DE±1,5; rango 0-6 años). Las pacientes con tumores TN presentaron estadís-

		+1RP n=149 (80,5%)	TN n=36 (19,5%)	p
Neoadyuvante	Sí	33 (22,9)	15 (41,7)	0,0229
	No	111 (77,1)	21 (58,3)	
Respuesta al tratamiento neoadyuvante	<50%	8 (34,8)	7 (43,8)	0,5713
	≥50%	15 (65,2)	9 (56,3)	
Cirugía	Conservadora	86 (59,7)	15 (44,1)	0,0986
	No conservadora	58 (40,3)	19 (55,9)	
Quimioterapia	Sí	97 (87,4)	21 (72,4)	0,0485
	No	14 (12,6)	8 (27,6)	
Radioterapia	Sí	75 (73,5)	18 (68,2)	0,6607
	No	27 (26,5)	8 (30,8)	
Hormonoterapia	Sí	80 (81,9)	1 (3,0)	0,0001
	No	18 (18,4)	35 (97,0)	

Tabla III. Tratamiento asignado a cada grupo estudiado.

ticamente mayor incidencia de recurrencia (Tabla IV) que las pacientes con tumores con +1RP ($p=0,0132$). En dichas pacientes, la recurrencia local fue más frecuente que en las +1RP (42,9% *vs.* 20,0%). No se observaron diferencias en el tiempo libre de progresión a distancia ($26,5 \pm 4,1$ meses *versus* $24,1 \pm 5,9$ meses; $p=0,745$) ni en el tiempo libre de recurrencia local ($28,0 \pm 6,3$ *vs.* $22,7 \pm 8,9$ meses; $p=0,639$).

No se hallaron diferencias significativas tanto en la SG (Figura 1) como en el TLP (Figura 2) en ambos grupos. Al agrupar a las pacientes según el estadio TNM, las pacientes con estadio I, II y III del grupo TN, tuvieron una mayor SG y TLP que aquéllas con +1RP, pero no fue significativo (Tabla IV). Mientras que la SG y TLP fue menor en las pacientes con estadio IV cuyos tumores tenían ausencia de los receptores estudiados (1,3 *vs.* 1,8 años y 16,1 *vs.* 20,7 meses, respectivamente).

DISCUSIÓN

Desde la identificación de los diferentes subtipos de cáncer de mama, numerosos estudios han tratado de caracterizarlos con el propósito de individualizar marcadores de pronóstico y respuesta al tratamiento.

En una revisión, Carey et ál.⁸ se refiere a los tumores triple negativo como un subgrupo que representa aproximadamente el 20% de los carcinomas mamarios asociados a comportamiento agresivo, alto grado histológico y de aparición más frecuente en mujeres jóvenes asociados a altas tasas de recurrencia temprana. En coincidencia, en nuestro grupo de pacientes encontramos una incidencia de TN de 19,5%. Con relación a la edad, un estudio basado en el registro de cáncer de California¹⁹ sobre 6.370 pacientes con tumores TN observaron un promedio de edad de 54 años y de 60 años en tumores no TN; además, los tumores TN se presentaron en mujeres significativamente más jóvenes. Nosotros encontramos una edad promedio similar en nuestras pacientes con tumores TN (54,9 años) pero no encontramos diferencias significativas con el grupo de tumores que expresaban receptores (55,4 años).

A partir de 2010 el panel de expertos de ASCO recomienda considerar positiva la expresión de los RE y RP en al menos el 1% de los núcleos celulares tumorales. Nosotros utilizamos, para dividir los grupos, el valor de corte en 10% que se recomendaba hasta entonces; además, figura como valor de referencia en la mayoría de los estudios consultados, para caracterizar a las

		+1RP n=149 (80,5%)	TN n=36 (19,5%)	p
Recurrencia *	Sí	10 (7,5)	7 (22,6)	0,0132
	No	123 (92,5)	24 (77,4)	
Tipo de recurrencia	Local	2 (20,0)	3 (42,9)	NA
	Distancia	5 (50,0)	4 (57,1)	
	Ambas	3 (30,0)	0 (0,0)	
Patrón metastásico	Partes blandas	3 (30,0)	4 (44,5)	NA
	Visceral	5 (50,0)	2 (22,2)	
	Óseo	2 (20,0)	1 (11,0)	
	SNC	0 (0,0)	2 (22,2)	
SG toda la población estudiada (años)		2,5±0,1	2,6±0,2	0,6697
TLP toda la población estudiada (meses)		28,7±1,5	30,7±3,1	0,5714
SG por estadios (años)	Estadio I-II	2,6±0,1	2,8±0,4	0,6697
	Estadio III	2,5±0,2	2,8±0,3	0,4701
	Estadio IV	1,8±0,3	1,3±0,5	0,4974
TLP por estadios (meses)	Estadio I-II	30,5±2,0	31,6±5,1	0,8382
	Estadio III	28,2±2,7	34,3±4,4	0,2550
	Estadio IV	20,7±3,7	16,1±6,7	0,5625
* Tiempo medido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de la primera progresión tumoral en las pacientes con estadios I, II y III. NA: No aplicable.				

Tabla IV. Evolución en cada grupo estudiado.

pacientes dentro del fenotipo TN (Dent y col.).³

En nuestro estudio observamos una mayor incidencia de tumores estadio III y IV en las pacientes TN *versus* aquellas con +1RP. Coincidentemente, Hamm C y col. (2011), encontraron en estas pacientes un predominio de estadios III (16,2% *vs.* 6,3%). Esto sugiere que las pacientes con tumores TN se diagnosticarían en etapas más avanzadas de la enfermedad. Una explicación de la agresividad asociada al subtipo TN estaría reflejada por el mayor grado histológico ($p=0,0008$), el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar, presente en estos tumores. En cuanto a la recurrencia de la enfermedad, fue estadísticamente más elevada en las pacientes con tumores TN que en aquellas con +1RP ($p=0,0132$); con un patrón predominantemente de partes blandas coincidente con la revisión publicada por Foulkes y col.⁹ Ca-

rey K describe que a diferencia de las pacientes con tumores hormono-sensibles, en las pacientes con tumores TN la recurrencia local habitualmente precede a la recurrencia a distancia. Cuando esta última ocurre, el patrón es a predominio visceral y/o de partes blandas.^{16,17} Dent R. y col. han observado un pico de recurrencia de la enfermedad a los tres años del diagnóstico, dicho pico fue declinando rápidamente luego de ese período, mientras que en los otros subgrupos se mantuvo constante. Asimismo, las pacientes con tumores TN que lograron sobrevivir más de ocho años, murieron de otras causas no relacionadas por su cáncer.³ Nosotros no observamos diferencia en el tiempo en el que la recurrencia local o a distancia ocurrió en ambos grupos.

En nuestro estudio a las pacientes con tumores TN se les indicó más frecuentemente quimio-

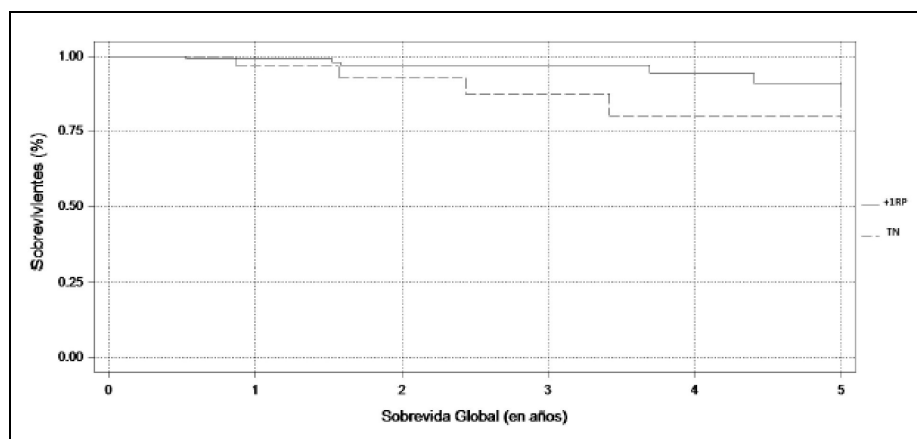


Figura 1. Análisis de la sobrevida global mediante Kaplan-Meier en ambos grupos.

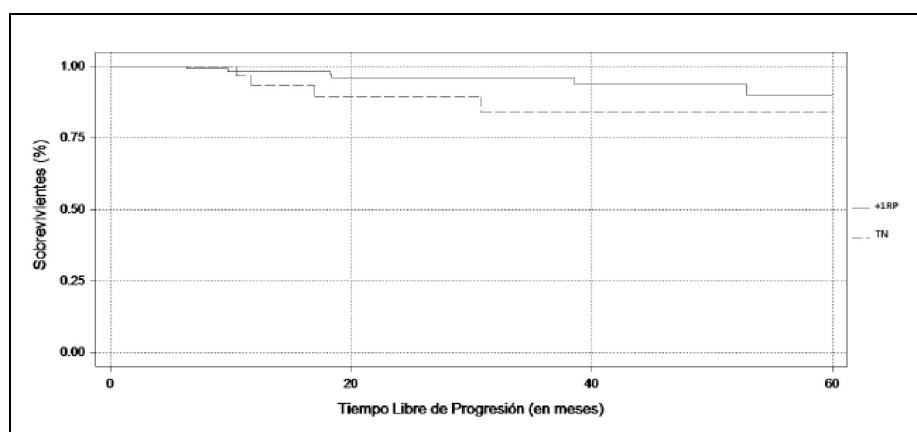


Figura 2. Análisis del tiempo libre de progresión mediante Kaplan-Meier en ambos grupos.

terapia neoadyuvante y fueron sometidas a más mastectomías que aquéllas con +1RP, en relación al estadio avanzado en que fueron diagnosticados.

Si bien en la mayoría de los trabajos publicados se observa en el grupo de pacientes con tumores TN, pobres resultados en términos de TLP y SG, nosotros no encontramos diferencias significativas en ambos grupos. Creemos que tienen influencia en estos resultados el tamaño de la muestra, sumado al corto tiempo de seguimiento. Otro motivo podría ser la heterogenei-

dad constituida por el grupo +1RP, en el que están incluidos tanto tumores hormono-sensibles como HER-2+, con comportamiento y evolución muy distintas, siendo los tumores HER-2+ tan agresivos como los TN.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio el grupo de cáncer de mama triple negativo se presentó con tumores de mayor tamaño, alto grado histológico y estadios más avanzados, que en el resto de las pa-

cientes al momento del diagnóstico; esto confirma la asociación de factores de mal pronóstico a este subtipo tumoral.

Agradecimiento

A los Dres. Gabriela Luchetti y Julian Iturbe por su asesoramiento.

REFERENCIAS

1. Perou CM, Sùrlie T, Eisen MB. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747-52.
2. Rakha EA, El-Sayed ME, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109(1): 25-32.
3. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13(15): 4429-34.
4. Khosravi Shahi P, Pérez Manga G. Subtipos clínicos y genéticos de cáncer de mama: individualización del tratamiento. *An Med Interna* 2007; 24: 569-570.
5. Nishimura R, Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? *Breast Cancer* 2008; 15: 303-308.
6. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5652-5657.
7. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist* 2011; 16(suppl.1): 61-70.
8. Anders CK, Carey LA, et al. Triple-negative breast cancer. Up to date 2011.
9. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(20): 1938-48.
10. Hernandez-Aya LF, Chavez-MacGregor M, et al. Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2628-2634.
11. Park S, Koo JS, Kim MS, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast* 2012; 21: 50-57.
12. Park YH, Lee SJ, Cho EY, Choi YL, Lee JE, et al. Clinical relevance of TNM staging system according to breast cancer subtypes. *Ann Oncol* 2011; 22: 1554-1560.
13. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13(8): 2329-34.
14. O'Brien KM, Cole SR, Perou CM, Carey LA, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010; 16(24): 6100-6110.
15. Park HS, Kim S, Kim K, Yoo H, Chae BJ. Pattern of distant recurrence according to the molecular subtypes in Korean women with breast cancer. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 4.
16. Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009; 9(Suppl.2): S73-S81.
17. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast* 2010; 19: 312-321.
18. Goldhirsch A, Wood W, Coates A, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 173.
19. Bauer K, Brown M, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, Progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. *Am Cancer Soc* 2007.

DEBATE

Dr. Novelli: Dos preguntas muy puntuales. Primero, ¿hicieron citoqueratina para catalogar triple negativos?

Dra. Morales: No, no se hace de rutina.

Dr. Novelli: La segunda, ¿por qué en la división que usted hace a los fines estadísticos, que reconocen al final, ponen del lado de los comparables con los triple negativos a los que son HER positivo? ¿Cuál fue el criterio?

Dra. Morales: La idea inicial fue estudiar básicamente el de triple negativos y quisimos compararlos con el resto de la población.

Dr. Novelli: Principalmente el sesgo puede darse por eso, ¿no?

Dra. Morales: Yo creo que sí, porque el valor de HER positivo fue de 14% del total; entonces, me parece que la comparación del grupo modifica el resultado final del resto de los tumores.

Dr. Allemand: Me llama la atención el número, en porcentaje, que la cantidad de carcinomas sea el 20%, que es un número alto. Creo que si uno lo afinara tomando en cuenta lo de Saint Gallen del 1% de receptores, tal vez este grupo se puede achicar y afinar más realmente a los verdaderos triple negativos. Por supuesto que el Dr. Novelli comentaba lo de la citoqueratina, que en realidad se hace en muy pocos lugares, no se usa rutinariamente; pero sí el criterio del 1% creo que podría achicar el porcentaje y hacer mayor la diferencia entre ambas muestras. Por supuesto lo del HER, que a ese grupo le da un perfil de mala evolución, pero es sólo el 14% del total; nada más.

Dra. Morales: El nivel de corte del 10% fue porque la muestra de pacientes que nosotros tomamos fue hasta el 2010, y hasta ese momento los criterios que se contemplaban eran que el corte estaba en 10%; entonces, los tratamientos asignados a las pacientes se tomaron en base a los criterios que se usaban hasta ese momento. La bibliografía también es muy dispar en cuanto a qué punto pone de corte para considerar triple negativo, en cuanto a receptores de estrógeno-progesterona. Algunos hablan del 1%, otros hablan del 5% y hay muchos trabajos con el 10% también.

Dr. Dávalos: No todos los triple negativos tienen siempre alto grado histológico. Si bien la muestra de ustedes no es muy grande, quisiera saber si entre los triple negativos de ustedes, todos fueron de alto grado histológico y si tuvieron alguno de bajo o mediano grado. ¿Pudieron establecer alguna diferencia en la supervivencia o intervalo libre de enfermedad, entre los de alto grado y los de grado mediano o bajo?

Dra. Morales: En la tabla se observa el porcentaje de grado 3 de triple negativo que fue del 73%. O sea, hubo algunos de menor grado histológico, pero no comparamos ese dato específico.

Dr. Castaño: Me llama la atención, si mal no entendí, tuvieron una sola respuesta patológica completa con tratamiento neoadyuvante.

Dra. Morales: Sí.

Dr. Castaño: Entonces la pregunta es ¿el tratamiento neoadyuvante lo hicieron con adriamicina ciclofosfamida por 4 ciclos y taxano semanal por 12 semanas o algún esquema con paclitaxel? ¿Qué porcentajes de respuestas clínicas tuvieron y cómo lo evaluaron? Es decir, si lo evaluaron al finalizar la quimioterapia neoadyuvante o a mitad del ciclo. Porque normalmente la respuesta es mayor.

Dra. Morales: En general, hacíamos 3 ciclos y evaluábamos respuestas, si iba respondiendo bien, por ahí hacíamos algún ciclo adicional, pero en general, no hacíamos la quimioterapia hasta respuesta máxima. Eso lo hemos modificado.

Dr. Castaño: Tres ciclos con adriamicina y ciclofosfamida. ¿No llegaban a emplear paclitaxel?

Dra. Morales: En ese caso habría que consultar con algún oncólogo. Pero eso es algo que modificamos ahora. Antes operábamos luego del tercer ciclo de quimioterapia a todas las pacientes y ahora cuando vemos que la respuesta es buena, la idea es mantener y finalizar la quimioterapia.

Dr. Allemand: Un comentario. La Doctora mostró una población con tumores grandes, y muchos de ellos no sé si no son carcinomas localmente avanzados, dado que había algunos T4 que evidentemente tenían compromiso de piel. Estas pacientes no son candidatas a quimioterapia neoadyuvante, sino que no tienen más remedio que hacer quimioterapia previa. No es la quimioterapia que estamos acostumbrados a escuchar como tratamiento neoadyuvante.

vante en las series que se publican en los Estados Unidos, que tienen respuestas del 90%. Éstos son carcinomas localmente avanzados donde la decisión de la quimioterapia ya la tomó la paciente con el cáncer que llega, no la tomamos nosotros.

Dr. Castaño: Es muy probable que sea esa la explicación.

Dra. Morales: Por eso quería remarcar ese dato, porque el porcentaje que tenemos en todos los grupos de carcinomas, supera ampliamente los datos que figuran en los trabajos.