

¿Es posible identificar factores pronósticos y predictivos en Cáncer de Mama Triple Negativo?

Alfredo Camargo,* Mercedes
Tamburelli,** Isabel Frahm,***
Mariela Barreto,****
Federico Bianchi,*****
José Dávalos Michel,*****
Roberto Castaño*****

RESUMEN

Introducción

Debido a su negatividad para los receptores hormonales y de HER2, los cánceres de mama Triple Negativos (CMTN) no tienen tratamiento específico y es la quimioterapia la única modalidad de tratamiento sistémico.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es, en primer lugar, evaluar en los CMTN la factibilidad de utilizar a la infiltración linfocitaria y a la expresión de la proteína p53 y de los receptores de andrógenos como marcadores pronósticos (sobrevivencia global y período libre de enfermedad), y, en segundo lugar, determinar su utilidad como elementos predictivos de respuesta a la quimioterapia.

Material y método

Analizamos un grupo de pacientes con diagnóstico de CMTN tratadas en el Hospital Alemán de Buenos Aires y en el Sanatorio Mater Dei desde diciembre de 2000 a diciembre de 2012.

Resultados

Se analizaron 21 pacientes con CMTN. En nuestra población, la quimioterapia se asoció con menor riesgo de recaída y mortalidad.

* Patología Mamaria, Hospital Alemán y Sanatorio Güemes

** Oncología Clínica, Hospital Alemán

*** Anatomía Patológica, Sanatorio Mater Dei

**** Anatomía Patológica, Hospital Alemán

***** Patología Mamaria, Hospital Alemán

***** Patología Mamaria, Sanatorio Mater Dei

Correo electrónico de contacto:
alfrecamargo@yahoo.com

La prevalencia en la expresión de la proteína p53 fue del 61,9% en la población general, del 72,7% en las recaídas y del 66,6% en las pacientes fallecidas.

El 23,8% de las pacientes estudiadas presentó expresión de receptores androgénicos.

La infiltración linfocitaria tumoral (TILs) promedio fue del 20,5% (5% - 60%), siendo menor cuando se evalúa exclusivamente la población de pacientes que recayeron (17,7%) y aún menor cuando se evalúa la población de pacientes fallecidas (11,7 %).

Discusión

La quimioterapia tuvo un RR de sobrevida de 0,15 (IC: 0,06 - 0,78) con una p: 0,0021.

La expresión de la proteína p53 tuvo un RR de 1,2 como factor de riesgo de mortalidad o progresión (IC: 0,23 - 9,07; p: 0,6).

La expresión de receptores androgénicos tiene un RR de 1,6 como factor de riesgo de mortalidad o progresión (IC: 0,21 - 6,24; p: 0,41).

La presencia de TILs mayor al 20% es predictora de mortalidad y recurrencia con una p: 0,023.

Conclusiones

La determinación de TILs junto con la evaluación en la expresión de la proteína p53 son herramientas útiles a la hora de definir la conveniencia de un tratamiento quimioterápico ya que ambas se asocian con aumento de la sobrevida total y de la sobrevida libre de enfermedad, aunque en nuestra población esta asociación no haya sido estadísticamente significativa para la p53 y sí para la presencia de TILs.

Palabras clave

Triple Negativos. p53. Receptor androgénico. TILs.

SUMMARY

Introduction

Because of its negativity for hormonal and HER2 receptors, Triple Negative tumors do not benefit from anti hormonal treatments or with anti HER2. They have no specific treatment and chemotherapy being the only form of systemic treatment.

Objectives

The objective of this study is, first, to evaluate in Triple Negative tumors feasibility of using lymphocyte infiltration, the expression of p53 protein and androgen receptors as prognostic markers (overall survival and disease-free), and, second, evaluate their usefulness as predictors of response to chemotherapy.

Materials and method

We intend to analyze those patients diagnosed with TNBC treated at the German Hospital of Buenos Aires and at the Mater Dei Sanatorium from December 2000 to December 2012.

Results

Twenty-one patients with TNBC were analyzed. In our population, chemotherapy was associated with a lower risk of relapse and mortality.

The prevalence in the p53 mutation was 61.9% in the general population, 72.7% in relapses and 66.6% in deceased patients.

Tumor lymphocytic infiltration (TILs) on average was 20.5% (5% - 60%), being lower when only the population of patients who relapsed were evaluated (17.7%), and even lower when evaluating the population of deceased patients (11.7%).

Discussion

Chemotherapy had a survival RR of 0.15 (CI: 0.06 - 0.78) with a p: 0.0021.

The p53 protein mutation had a RR of 1.2 as a risk factor for mortality or progression (CI: 0.23 - 9.07; p: 0.6).

The expression of androgen receptors has a RR of 1.6 as a risk factor for mortality or progression (CI: 0.21 - 6.24; p: 0.41).

The presence of TILs greater than 20% is a predictor of mortality and recurrence with a p: 0.023.

Conclusions

The determination of TILs together with determination of the p53 protein mutation are useful tools in determining the suitability of a chemotherapeutic treatment since both are associated with increased total survival and disease-free survival, although in our population this association was not statistically significant for p53.

Key words

Triple Negative. p53. Androgen receptors. TILs.

INTRODUCCIÓN

No todos los cánceres de mama tienen la misma evolución, pronóstico ni respuesta frente a los distintos tratamientos. A partir de esta antigua observación, se trabajó en la búsqueda de marcadores que permitieran identificar subgrupos. Así fue como, luego de muchos años de investigación, se lograron identificar, entre otros marcadores, los receptores para estrógeno, progesterona y el receptor de membrana HER2.

Tan determinantes fueron estos hallazgos que dividieron al cáncer de mama en 3 poblaciones: los Luminales (aquellos con receptores hormonales positivos para estrógenos y/o progesterona), los HER2 positivos (que expresan el receptor de membrana HER2) y los Triple Negativos (aquellos que no presentan receptores de estrógenos, progesterona ni HER2). Dentro de cada uno de estos grupos es posible identificar subpoblaciones con características, comportamientos y respuestas diferentes.¹

Estos descubrimientos permitieron, años más tarde, el desarrollo de tratamientos específicos contra estos tumores y la modificación de su pronóstico en términos de sobrevida y tiempo libre de enfermedad.¹

El primer subgrupo en el que se identificó un tratamiento específico fue en el de los Luminales, a través del tratamiento antihormonal que demostró mejorar la sobrevida y tiempo libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de mama que expresaban receptores hormonales.

Hasta la aparición del trastuzumab (anticuerpo monoclonal contra el receptor de membrana HER2), los cánceres de mama HER2 positivos eran los de peor evolución. Desde la aparición del tratamiento anti-HER2 ese lugar es ocupado por los tumores Triple Negativos.¹

Debido a su negatividad para los receptores hormonales y de HER2, los tumores Triple Negativos no se benefician con los tratamientos antihormonales ni con el anti HER2, no tienen tratamiento específico, siendo la quimioterapia la única modalidad de tratamiento sistémico.²⁻⁶

El Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN) es un heterogéneo grupo de cánceres de agresividad variable caracterizados por la ya mencionada ausencia de receptores hormonales y de HER2, la elevada expresión de citoqueratinas 5/6 y 17 (mioepiteliales), laminina y proteína 7 de unión a ácidos grasos. Son también llamados tumores de *tipo basal* por su perfil de expresión genómica similar a la de un epitelio celular basal normal y a las células mioepiteliales mamarias normales. También comparten características histológicas con las células epiteliales basales de la mama normal y muestran una tasa de proliferación elevada, necrosis central y margen infiltrativo, así como estroma escaso, frecuentes células apoptóticas y respuesta estromal linfocítica.⁷ A pesar de estas coincidencias, no

todos los cánceres de mama Triple Negativos son basales, ni todos los basales son Triple Negativos. Alrededor del 77% de los tumores basales son Triple Negativos, mientras que el 71-91% de los tumores Triple Negativos son de tipo basal.⁸ Ambos afectan con mayor predisposición a pacientes jóvenes, son de grado histológico alto, clínicamente agresivos y de mal pronóstico, pero no todos los tumores basales son negativos para los receptores de estrógeno, progesterona y HER2 ni tienen la misma respuesta a la quimioterapia neoadyuvante que otros tumores Triple Negativos.²

La conducta biológica de los tumores Triple Negativos suele ser más agresiva y con mayor tendencia a presentar metástasis a distancia comparada con los otros subtipos de cáncer de mama.

El rol fundamental del sistema inmunológico es mantener la homeostasis de los tejidos mediante una continua vigilancia y la posterior correcta iniciación de la cascada inflamatoria con la adecuada activación de las células encargadas de la respuesta inmune.⁹

La transformación neoplásica altera el orden estructural de los tejidos e induce la respuesta inmune que muchas veces logra eliminar tumores incipientes. Cuando la eliminación es incompleta, las células neoplásicas logran escapar al control inmunológico. Esta progresión maligna es descrita en la teoría inmunológica del cáncer, que la divide en tres etapas: eliminación, equilibrio y escape. Mientras la mayoría de los pacientes con cáncer son diagnosticados durante esta última etapa, la relación entre el tumor y el sistema inmunológico continúa evolucionando, y muchas veces la magnitud de la progresión del cáncer depende de esta interacción, con su consecuente influencia en la sobrevida.⁹

Muchos estudios recientes han demostrado el valor pronóstico y predictivo de la infiltración linfocitaria tumoral (TILs, por sus siglas en inglés) en cáncer de mama, lo que llevó al desarrollo del “Grupo Internacional de Trabajo TILs” que estableció parámetros concretos para su adecuada valoración e interpretación en cáncer de mama.⁹ La determinación del grado de infiltración linfocitaria efectuada en los tacs tumorales teñidos con Hematoxilina-Eosina ha demostrado tener valor pronóstico y predictivo en los CMTN y HER2 positivos.^{10,11} Esto fue reportado en primera instancia en 297 pacientes con CMTN en el estudio BIG 2-98¹² y luego de manera prospectiva y randomizada en 481 pacientes con CMTN en los estudios ECOG (*United States Eastern Cooperative Oncology Group*) 2197 y 1199.¹¹ En estos estudios se demostró que a mayor infiltración estromal linfocitaria al momento del diagnóstico, mejor resultado luego de la quimioterapia basada en antraciclinas.

La TP53 funciona como punto de control (*check point*) en el ciclo celular desencadenando respuestas ante el daño sobre el ADN, incluyendo repa-

ración y apoptosis. A diferencia de otros subtipos, los Triple Negativos presentan alta frecuencia (82%) de mutaciones en TP53 (en tirosina) y expresión de proteína p53.⁷ Biganzoli logró dividir a las pacientes con CMTN en 2 subpoblaciones, con diferente sobrevida total y sobrevida libre de enfermedad, a través de la determinación en la expresión de la proteína p53, concluyendo que aquellas que expresaban dicha proteína tenían peor pronóstico.¹³

La expresión de receptores de andrógenos en tumores Triple Negativos se asocia, en algunas publicaciones, con mayores índices de sobrevida total y se considera que son pasibles de una alternativa terapéutica prometedora.¹⁴ Lehmann propone una subclasificación del CMTN en 6 subgrupos con el fin de facilitar la identificación de terapias *target*; uno de estos subgrupos es el denominado Luminal AR (*androgen receptor*) que tendría sensibilidad a antagonistas androgénicos (bicalutamida) e inhibidores de la vía PI3K.¹⁵

Desde una perspectiva netamente histológica, el CMTN reúne a un subgrupo de tumores de biología distinta: la mayoría son agresivos, pero otros, de menor prevalencia, como los tumores secretores o adenoides quísticos, a pesar de ser Triple Negativos, son de menor agresividad.

De forma similar a lo que ocurre con los tumores HER2 positivos, pero con menor evidencia, existe consenso en la necesidad de tratar con quimioterapia aquellos CMTN de más de 0,5 cm pero resulta difícil determinar su necesidad o no en los casos de menos de 0,5 cm.

Numerosas publicaciones han evaluado en los tumores Triples Negativos la expresión de la proteína p53, los receptores para andrógenos y la presencia de infiltrado linfocitario, siendo su expresividad un elemento que podría contribuir a identificar 2 subgrupos de CMTN con diferentes tasas de sobrevida global, tiempo libre de enfermedad y respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.^{2, 16-20}

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es, en primer lugar, evaluar en los tumores Triples Negativos la factibilidad de utilizar a la infiltración linfocitaria y a la expresión de la proteína p53 y de los receptores de andrógenos como marcadores pronósticos (sobrevida global y periodo libre de enfermedad), y, en segundo lugar, establecer su utilidad como elementos predictivos de respuesta a la quimioterapia.

Objetivos operacionales:

- a) Evaluar retrospectivamente la infiltración linfocitaria así como la expresión de la proteína p53 y de los receptores de andrógenos en los tacos de parafina de una población de pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo del Sanatorio Mater Dei y del Hospital Alemán de Buenos Aires.
- b) Evaluar retrospectivamente las tasas de sobrevida global y período libre de enfermedad en ambos grupos de pacientes.
- c) Determinar las tasas de respuesta a la quimioterapia en las pacientes que hayan recibido dicho tratamiento.
- d) Comparar y analizar las tasas de sobrevida global, sobrevida libre de progresión y respuesta a la quimioterapia en ambas poblaciones, según la presencia de infiltración linfocitaria y expresión de la proteína p53 y de receptores de andrógenos.

MATERIAL Y MÉTODO

Analizamos un grupo de pacientes con diagnóstico de CMTN tratadas en el Hospital Alemán de Buenos Aires y en el Sanatorio Mater Dei desde diciembre de 2000 a diciembre de 2012.

Se solicitó autorización a los Comités de Ética y a los Departamentos de Docencia e Investigación de ambos centros previo envío del protocolo de investigación correspondiente.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo.
- Pacientes cuyo diagnóstico histológico hubiera sido efectuado en los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital Alemán o del Sanatorio Mater Dei.
- Pacientes a cuyas historias clínicas se tuviera acceso.

Criterios de Exclusión

- Aquellas pacientes a cuyos tacos de parafina no se lograra tener acceso para efectuar las determinaciones deseadas.

Metodología

El diseño de la investigación es una cohorte retrospectiva de pronóstico. El trabajo fue realizado en dos etapas. En la primera se evaluó retrospectivamente la evolución de las pacientes desde el momento del diagnóstico, obteniendo los datos de la Historia Clínica informatizada en el grupo

del Hospital Alemán y de la Historia Clínica de consultorio particular del Dr. Dávalos Michel en aquellas pacientes del Sanatorio Mater Dei. La segunda etapa fue realizada por los patólogos de sendos servicios, quienes evaluaron los marcadores ya mencionados en los tacos de parafina de las pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo del Hospital Alemán y del Sanatorio Mater Dei.

Las determinaciones se efectuaron mediante técnica de inmunohistoquímica, en secciones de los tacos incluidos en parafina. Las mismas se realizaron en coloreadores automáticos Ventana® y Bond Leica®

La infiltración linfocitaria se determinó y se cuantificó según lo establecido por el "Grupo Internacional de Trabajo TILS".

La mutación de la proteína p53 se determinó como presente cuando expresó positividad nuclear.

La expresión de los receptores de andrógenos se consideró positiva cuando expresó positividad nuclear en al menos un 1% de las células tumorales.

Estadística

Las variables continuas y nominales se expresaron en medias y porcentajes con sus respectivas medidas de distribución. Los sobrevivencia global (SG) y la sobrevivencia libre de progresión (SLP) fue evaluada a través de curvas de supervivencia de Kaplan Meier. Las sobrevivencia entre los distintos grupos se comparó utilizando el test de Log-rank, considerando significativo un $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 43 pacientes con CMTN; al momento del cierre de esta publicación pudimos acceder a los tacos de 21 de ellas. Es nuestro deseo ampliar esta publicación en el futuro con la información de las pacientes restantes.

Las características de las pacientes, los tumores y los tratamientos efectuados figuran en la Tabla I. Se analizaron 21 pacientes con CMTN. La edad de las pacientes varió entre 28 a 89 años, con una media y una mediana de 56,9 años y 54 años respectivamente. El 57,1% de las pacientes ($n = 12$) eran menopáusicas al momento del diagnóstico.

El 14% de las pacientes ($n = 3$) tenía antecedentes personales de cáncer de mama contralateral y el 38% ($n=8$) antecedentes familiares de cáncer de mama.

El tamaño tumoral promedio fue de 2,4 cm con un rango tumoral de 0,8 cm a 4,5 cm. Al momento del diagnóstico, el 24% ($n = 5$) era Estadio I, el 48%

Tabla I. Características clínicas e histopatológicas

n= 21			
Edad en años <i>Media (DE)</i>	56,95 (17,02)	IC 95%	49,20 - 64,70
Menopáusicas (%)	12 (57%)		
Antecedentes Familiares (%)	8 (38%)		
Antecedentes Personales (%)	3 (14%)		
Histología			
Tumor cm <i>Media (DE)</i>	2,39 (1,1)	IC 95%	1,89 - 2,89
Ca invasor NOS	18 (86%)		
GH3	16 (76%)		
Ki67	30,58 (5-60)		
Invasión V/L	7 (33%)		
Estadio (%)			
I	5 (24%)		
IIA	10 (48%)		
IIB	2 (9%)		
IIIB	1 (5%)		
IIIC	2 (9%)		
IV	1 (5%)		
Quimioterapia neoadyuvante (%)	1 (5%)		
Tipo de Cirugía			
Mastectomía	3 (14%)		
Cuadrantectomía	18 (86%)		
Ganglio Centinela Negativo (%)	10 (48%)		
Linfadenectomía axilar	11 (52%)		
Quimioterapia adyuvante (%)	15 (71%)		
Radioterapia (%)	18 (86%)		
Eventos (%)			
Óbitos	6 (29%)		
Recaidas locales	5 (24%)		
Recaidas a distancia	6 (29%)		
Seguimiento en meses <i>Mediana (min-max)</i>	52 (2-181)		

(n = 10) Estadio IIA, el 9% (n = 2) Estadio IIB, el 5% (n = 1) Estadio IIIB, el 9% (n = 2) Estadio IIIC y el 5% (n = 1) Estadio IV.

El tipo histológico predominante fue el ductal, presente en 18 casos (85,7%), mientras que el resto fueron 2 apócrinos y 1 papilar. El grado histológico (GH) fue 3 en el 76,2% de los casos (16 pacientes de 21) y 2 en el resto (5 pacientes de 21).

Se efectuó tratamiento conservador en el 80,9% de las pacientes (n = 17), 2 pacientes fueron sometidas a mastectomía + linfadenectomía axilar y a otra paciente se le efectuó mastectomía como único tratamiento por edad avanzada y comorbilidades (sin exploración axilar ni tratamientos adyuvantes posteriores).

Hubo 13 pacientes de 20 que no presentaron compromiso axilar. Este compromiso fue confirmado en 7 pacientes, con una incidencia global del 33,3%; 2 pacientes presentaron tan solo 1 ganglio comprometido y 5 pacientes presentaron 2 o más ganglios comprometidos.

El Ki67 promedio fue de 30,6% con un rango de 5% a 60%.

La invasión linfovascular estuvo presente en 7 de los 21 casos (33,3%).

Respecto del tratamiento adyuvante, 16 pacientes recibieron quimioterapia, solamente una de ellas previo a la cirugía recibió Docetaxel/Adriamicina/Ciclofosfamida (TAC) y presentó una respuesta patológica parcial, con un tumor de 2,2 cm y 11/13 ganglios positivos. El esquema más utilizado (n = 9) fue Adriamicina/Ciclofosfamida x 4 ciclos seguido de Taxanos x 12 semanas (AC/Tax); 3 pacientes recibieron Ciclofosfamida/Metotrexate/5-Fluorouracilo (CMF); 1 paciente recibió Adriamicina/Ciclofosfamida (AC); 1 paciente recibió Docetaxel/Ciclofosfamida (DC); y otra paciente recibió Carboplatino/Taxanos.

El seguimiento promedio fue de 72 meses con un rango de 181 meses a 2 meses. Este último caso fue el de una paciente añosa con múltiples comorbilidades a la que se le efectuó una cuadrantectomía + linfadenectomía axilar y que a los dos meses de la cirugía falleció producto de enfermedades previas.

La mortalidad en nuestra población fue del 28,6% (6 de 21 pacientes fallecieron), con una supervivencia media de 130 meses (IC: 96 - 164; DS: 17,3 meses). (Gráfico 1)

Gráfico 1. Curva de sobrevida global

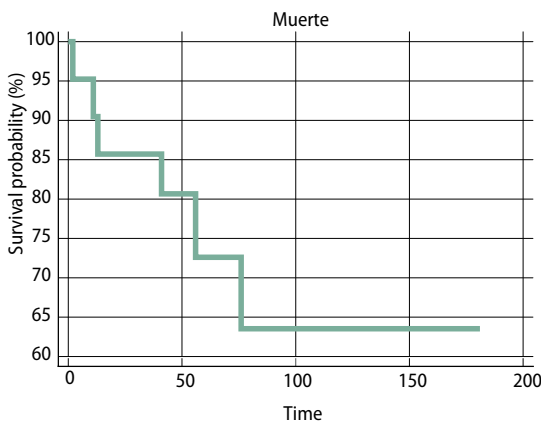


Gráfico 2. Distribución de recaídas

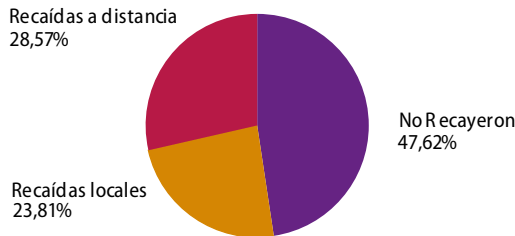


Gráfico 3. Curva de sobrevida libre de progresión

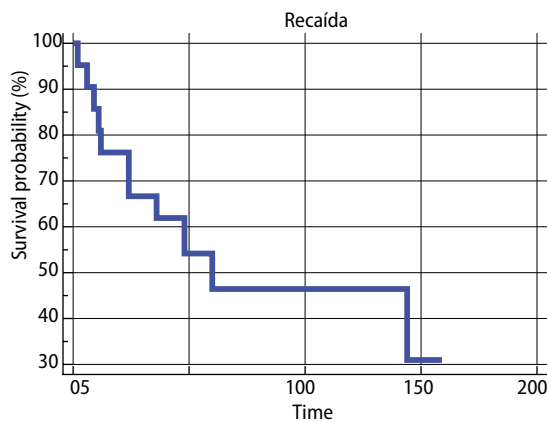
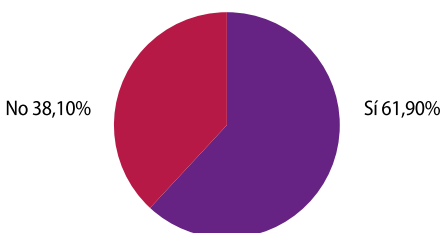


Gráfico 4. Prevalencia en la expresión de la proteína p53



En el Gráfico 2, podemos ver que 11 de las 21 pacientes estudiadas recayeron (52,4%); de estas pacientes, el 45% (n = 5) lo hizo localmente (ninguna a nivel axilar) y el 55% restante (n = 6) a distancia (2 de ellas en SNC). La sobrevida libre de progresión fue de 86 meses (IC: 55 - 116; DS: 15,5 meses). (Gráfico 3)

El 61,9% (n = 13) de las pacientes estudiadas tenía expresión de la proteína p53 por inmunohistoquímica (Gráfico 4). El 72,7% de las pacientes que recayeron (8 de 11 pacientes) y el 50% de las que no recayeron (5 de 10) expresaban la proteína p53 (Gráfico 5). Al analizar a las pacientes que fallecieron, encontramos que el 66,6% de las mismas (4 de 6) expresaban esta proteína.

Hubo 5 pacientes que no recibieron quimioterapia; 2 de ellas, a pesar de tener indicación, no lo hicieron debido a factores de comorbilidad asociados; y de las 3 restantes, 2 presentaron recaídas a distancia a los 48 y 60 meses; ambas tenían expresión de esta proteína. De las 7 pacientes que no la expresaban y que sí recibieron quimioterapia, 4 (57,1%) no recayeron mientras que 3 (42,9%) sí lo hicieron, 2 localmente y 1 a distancia.

El 23,8% (n = 5) de las pacientes estudiadas presentó expresión de los receptores androgénicos, con una expresión promedio del 42% (20 - 90%) (Gráfico 6). Se efectuó evaluación de la CK5 en estas pacientes y en todas resultó negativa. El 36,4% de las pacientes que recayeron (4 de 11) y el 10% de las que no recayeron (1 de 10) expresaban receptores androgénicos (Gráfico 7). Al analizar a las pacientes que fallecieron, encontramos que el 33,3% de las mismas (2 de 6) eran positivas para receptores androgénicos. Hubo 5 pacientes que no recibieron quimioterapia: 2 de ellas por motivos ya mencionados; de las 3 restantes, 2 presentaron recaídas a distancia y una de ellas expresaba receptores androgénicos en la membrana tumoral (RA positivos: 90%); la recaída fue a distancia a los 48 meses.

La infiltración linfocitaria tumoral (TILs) promedio fue del 20,5% (5% - 60%). En el grupo de paciente que recayeron (n = 11) este promedio fue del 17,7%, y en el grupo de las que no recayeron el promedio fue de 23,5%. Cuando analizamos a las pacientes que fallecieron (n = 6), encontramos que el promedio de TILs fue del 11,7%. En las 3 pacientes que no recibieron quimioterapia por no tenerla indicada, el promedio de TILs fue del 26,7%. Hubo 9 pacientes que recibieron quimioterapia y no recayeron; en este grupo el promedio de TILs fue del 19,4%.

Gráfico 5. Prevalencia en la expresión de la proteína p53 en las pacientes recaídas

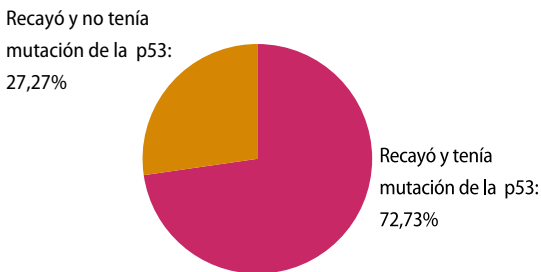


Gráfico 6. Prevalencia de la expresión de receptores androgénicos

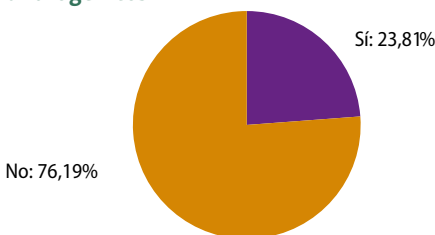


Gráfico 7. Prevalencia de expresión de receptores androgénicos en las pacientes recaídas

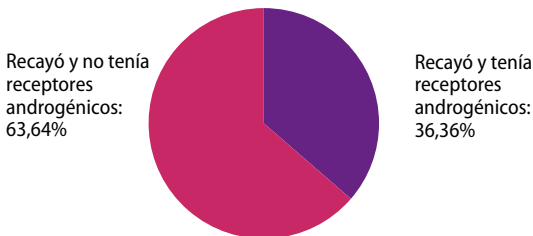
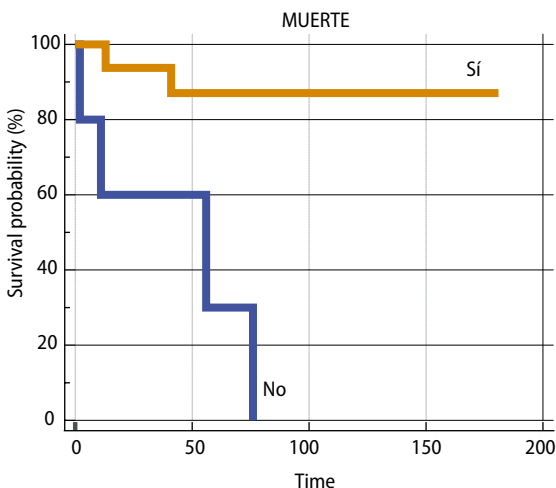


Gráfico 8. Curva de sobrevida con y sin quimioterapia (Qtp)



DISCUSIÓN

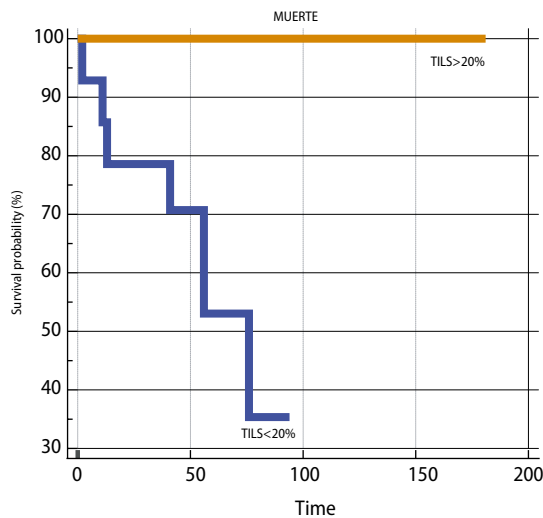
Acorde con las últimas actualizaciones, en las pautas de tratamiento de los CMTN de los distintos consensos, cada vez son menos las pacientes con estos tipos de tumores que no reciben quimioterapia. En nuestra población, la quimioterapia se asoció con menor riesgo de recaída y mortalidad, con un RR de sobrevida de 0,15 (IC: 0,06 – 0,78) con una p: 0,0021. (Gráfico 8)

Los CMTN presentan alta frecuencia (82%) de mutaciones en TP53 (en tirosina) y expresión de proteína p53.⁷ En nuestra población, la prevalencia fue levemente menor (61,9%). Esta prevalencia aumenta a la hora de analizar la población de pacientes recaídas (72,7%) y la de pacientes fallecidas (66,6%), y disminuye en la población de pacientes que no recayeron (50%). De las tres pacientes que no recibieron quimioterapia por no tenerla indicada, las 2 que recayeron expresaban la proteína p53.

Acorde con la bibliografía internacional y en línea con nuestra hipótesis de trabajo, la expresión de la proteína p53 pareciera ser un factor de mal pronóstico en los CMTN. En nuestra población su presencia tiene un RR de 1,2 como factor de riesgo de mortalidad o progresión (IC: 0,23 - 9,07; p: 0,6) siendo estadísticamente no significativa. Es probable que cuando aumentemos nuestra población de estudio estos valores puedan tornarse significativos.

El 23,8% de las pacientes estudiadas presentó expresión de los receptores androgénicos, en coincidencia con la literatura médica publicada.^{14, 15} La expresión de los receptores androgénicos se reporta en la mayoría de los trabajos como un factor de buen pronóstico, sobre todo en los casos de tumores Triple Negativos que son negativos para la CK5. En nuestra población estos datos no solamente no pudieron ser confirmados, sino que incluso parecieran manifestar lo contrario, ya que las pacientes recaídas presentaron una incidencia promedio de expresión de receptores androgénicos superior a la de nuestra población general de estudio (36,4% vs 23,8%). Lo mismo ocurrió al comparar la incidencia en las pacientes fallecidas respecto de la de la población general (33,3% vs 23,8%). El pequeño número de pacientes que expresan receptores androgénicos de nuestra población (n = 5) podría justificar esta contradicción, que esperamos reevaluar próximamente cuando incorporemos a las nuevas pacientes que quedaron excluidas de este primer análisis. La expresión de receptores androgénicos tiene un RR de 1,6 como factor de riesgo de mortalidad o progresión

Gráfico 9. Curva de sobrevida según TILs mayor o menor a 20%



(IC: 0,21 - 6,24; p: 0,41), siendo en nuestra población estadísticamente no significativa. Se efectuó la misma evaluación para la expresión de la CK5, teniendo un RR de 2,2 como factor de riesgo de mortalidad o progresión (IC: 0,41 - 16,01; p: 0,22) siendo también en nuestra población estadísticamente no significativa.

De las tres determinaciones llevadas a cabo en nuestro trabajo, la del grado de infiltración linfocitaria (TILs) efectuada en los tacos tumorales teñidos con Hematoxicilina-Eosina es la que mayor evidencia científica ofrece, demostrando tener valor pronóstico y predictivo en los CMTN.⁹⁻¹¹ En nuestra población, la infiltración linfocitaria tumoral (TILs) promedio fue del 20,5% (5% - 60%), siendo menor cuando se evalúa exclusivamente a la población de pacientes que recayeron (17,7%) y aún menor cuando se considera a la población de pacientes fallecidas (11,7%), en tanto que, cuando evaluamos a la población de pacientes que no recayeron, este promedio aumenta por encima del de la población general (23,5%). En las 3 pacientes que no recibieron quimioterapia por no tenerla indicada el promedio de TILs fue del 26,7%. Estos datos coinciden con lo reportado internacionalmente. En línea con las publicaciones mencionadas, tomamos como valor de corte para la evaluación de las TILs el 20%; con este valor su presencia es predictora de mortalidad y recurrencia con una p: 0,023, no pudiendo calcular el RR debido a la ausencia de pacientes fallecidas con TILs menores al 20%, siendo en nuestra población estadísticamente significativa. (Gráfico 9)

CONCLUSIONES

La numerosa cantidad de herramientas y factores de los que nos valemos todos los días para el análisis de las pacientes con cáncer de mama son aún insuficientes para determinar de forma inequívoca quiénes son aquellas que se verán beneficiadas de uno u otro tratamiento. Desde la aparición de los estudios genéticos, se abrió un camino que parecería ser la respuesta a este problema pero del que aún falta mucho por recorrer.

Mientras encontramos las herramientas definitivas que nos permitan determinar el beneficio real de cada tratamiento para cada paciente, debemos identificar parámetros objetivos que temporalmente nos ayuden a tomar conductas.

Creemos que la determinación de la infiltración linfocitaria tumoral junto con la evaluación en la expresión de la proteína p53 son herramientas útiles a la hora de evaluar el pronóstico de nuestras pacientes y de determinar la conveniencia de un tratamiento quimioterápico ya que ambas

se asocian con aumento de la sobrevida total y de la sobrevida libre de enfermedad, aunque en nuestra población esta asociación no haya sido estadísticamente significativa para la p53 y sí para la presencia de TILS.

La evaluación de los receptores androgénicos probablemente se convierta en el futuro en blanco de una terapia específica que contribuya a mejorar la sobrevida total y libre de enfermedad en las pacientes que lo expresen.

No obstante, son necesarios nuevos estudios que permitan conocer mejor estas presunciones y su correcta interpretación a la hora de evaluar este subgrupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ* 2000; 321 (7261): 624-628.
2. Biganzoli E, Coradini D, Ambrogio F *et al.* P53 Status identifies two subgroups of triple-negative breast cancers with distinct biological features. *JPN J Clin Oncol* 2011; 41 (2): 172-179.
3. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA *et al.* Triple negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429e34.
4. Pogoda K, Niwinska A, Murawska M, Pienkowski T. Analysis of patterns, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol* 2013; 30: 388.
5. Widakowich C, de Azabuja E, Gil T. Molecular targeted therapies in breast cancer: where are we now? *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1375e87.
6. De Ruijter TC, Veeck J, de Hoon JP, van Engeland M, Tjan-Heijnen VC. Characteristics of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 183e92.
7. Livasy CA, Karaca G, Nanda R *et al.* Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19: 264-271.
8. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast*. 2010; 19 (5): 312-21. Doi:10.1016/j.breast.2010.03.026.
9. Salgado R †, Denkert C *et al.* The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group, 2014.
10. Denkert C, Loibl S, Noske A *et al.* Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 105-113.
11. Adams S, Demaria S, Goldstein L *et al.* Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014 Jul 28 (e-pub ahead of print); doi: JCL.2013.55.0491.
12. Loi S, Sirtaine N, Piette F *et al.* Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol* 2013; 31: 860-867.
13. Biganzoli E, Coradini D, Ambrogio F *et al.* p53 status identifies two subgroups of Triple-Negative breast cancer with distinct biological features. *JPN J Clin Oncol* 2011; 41 (2): 172-179.
14. Gasparini P, Fassan M, Cascione L, Guler G, Balci S *et al.* (2014) Androgen Receptor Status Is a Prognostic Marker in Non-Basal Triple Negative Breast Cancers and Determines Novel Therapeutic Options. *PLoS ONE* 2014; 9 (2): e88525. doi:10.1371/journal.pone.0088525.
15. Lehmann B, Bauer J, Chen X *et al.* Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical

- models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121 (7): 2750- 2767.
16. Sørbye T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H *et al*. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implication. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 10869e74.
 17. Coutant C, Rouzier R, Qi Y, Lehmann-Che J, Bianchini G, Iwamoto T *et al*. Distinct p53 gene signatures are needed to predict prognosis and response to chemotherapy in ER-positive and ER-negative breast cancers. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2591e601.
 18. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F *et al*. The triple negative paradox: primary tumor chemo sensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2329e34.
 19. Nakagawa M, Bando Y, Nagao T, Morimoto M, Takai C, Ohnishi T *et al*. Expression of p53, Ki67, N-cadherin, Top2a in triple negative breast cancer. *Anticancer Res* 2011; 31: 2389e93.
 20. Coradini D, Biganzoli E, Ardoino I *et al*. P53 Status identifies triple-negative breast cancer patients who do not respond to adjuvant chemotherapy. *The Breast* 2015; 24: 294-297.

DEBATE

Dr. Coló: Muchas gracias. Queda a consideración la presentación del trabajo del Dr. Camargo.

Dra. Costanzo: Muy prolija la presentación, es muy interesante el trabajo. Son pocos pacientes, pero la incidencia del Triple Negativo es baja. Me parece que es una fortaleza muy importante que la evaluación del espécimen patológico sea homogénea, o sea que esté hecho por los mismos patólogos. Con respecto a la falta de significancia estadística con algunas variables, me parece que tiene que ver con el número. Son pocos pacientes, por lo que sería muy interesante seguirlo en el tiempo y ver qué pasa. Acerca de los receptores, es un tema de método, pero es algo mundial y es el hecho por el cual todavía no es una herramienta estándar para el tratamiento de estos tumores y que también se basa en la heterogeneidad. Porque, en realidad, la mayoría de las determinaciones de las que se habla en la literatura y la mayoría de los trabajos determinan la expresión genómica del receptor con una herramienta de Microarray muy similar al Oncotype; se llama Predict AR; y los que expresan receptor androgénico, o sea los que expresan el gen que codifica el receptor androgénico, son los que responden y los que son como Luminales pero fenotípicamente Triple Negativos. El problema es que eso no parece

tener mucha correlación con la expresión en la membrana. Así que puede ser un error de método. Me parece importante que se haga porque hay muy pocas evaluaciones con método de inmunohistoquímica. Estaban hechos con inmuno ¿no? Y me parecería muy importante seguir esto en el tiempo a ver qué pasa.

Dr. Camargo: Bueno. Muchas gracias.

Dr. Cortese: Es verdad. Con respecto a la recapitulación de los receptores androgénicos, hay un trabajo de Mc Manara en donde habla de la incidencia del receptor androgénico positivo y negativo, y que una dificultad que tienen es el punto de corte. Nosotros empezamos a tener hace poco el punto de corte del 1%, y hay muchos trabajos que consideran el 5%, el 10%; entonces, cuando uno revisa la literatura previa, el punto de corte para decidir positividad no es uniforme. Muy bueno el trabajo.

Dr. Camargo: Gracias.

Dr. Coló: Yo me sumo a las felicitaciones por el trabajo, realmente muy bien hecho, muy prolijo. Dos comentarios. Uno: me llama la atención casi un 40% de este *n* que ustedes tienen –que son de 21 pacientes– con antecedentes familiares. Bien sabemos que los Triple Negativos ge-

neralmente se asocian con BCRA mutado; no sé si han aprovechado este dato. Luego, un comentario a la doctora Frahm.

Dr. Camargo: Con respecto al porcentaje que tienen antecedentes familiares, yo también lo noté. Lamentablemente, justamente entre las pacientes que tenían los antecedentes familiares, había una que tenía el estudio genético y le dio positivo; el resto pertenecía a la era previa a que se estandarizara el estudio genético en las pacientes que tienen Cáncer de Mama Triple Negativo... Con lo cual a mí también me dio un poco de lástima. Sería bueno encontrarlas, ya que son poquitas, o dar con el médico que las esté siguiendo, a ver si finalmente se puede hacer el estudio genético, porque creo que nos podría aportar bastante.

Dr. Coló: A la doctora Frahm quiero hacerle una pregunta técnica que desconozco. ¿Qué diferencia hay entre el Ventana y el Bond Leica?

Dra. Frahm: Son equipos de coloración automática

de inmunohistoquímica. Uno es Chevrolet y el otro Ford.

Dr. Coló: Técnicamente, ¿son similares los resultados? ¿Son iguales? Porque estamos comparando dos equipos...

Dra. Frahm: Exactamente iguales. El Bond Leica es un equipo abierto en el que se pueden colocar las determinaciones y marcadores que uno quiera; lo mismo pasa con Ventana. En este momento es lo que tenemos en nuestro medio. Son excelentes equipos, y es lo que se hace a nivel mundial. La automatización es lo que se está haciendo con inmunohistoquímica. Eso evita muchos errores.

Dr. Coló: Básicamente, preguntaba si eran automatizados los dos.

Dra. Frahm: Exactamente iguales.

Dr. Coló: Muchas gracias, doctora. Muchas gracias, doctor Camargo.