

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: UNA ENFERMEDAD DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Mayer Zaharia^{1,a}, Henry Gómez^{2,b}

RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una neoplasia maligna caracterizada por la ausencia de la expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y HER2. Estudios recientes han señalado que el CMTN es un grupo heterogéneo de distintas neoplasias, con pronósticos diferentes. Sin embargo, debido a que la realización de perfiles genéticos no es una práctica estándar para el diagnóstico convencional del cáncer de mama, se dificulta la apropiada identificación de este subtipo de cáncer de mama. El CMTN se caracteriza por tener patrones epidemiológicos de alta incidencia en poblaciones afroamericanas y latinas, y de menor incidencia en población caucásica y constituye un problema de salud pública por su elevada morbilidad y mortalidad. Ante la ausencia de blancos terapéuticos, la quimioterapia cumple un rol importante en el tratamiento, y muchos esfuerzos están destinándose a buscar otras combinaciones de quimioterapia y nuevas drogas, mientras que las actuales guías no especifican un tratamiento para este tipo de cánceres. En el presente documento se hace una revisión sobre las características epidemiológicas y clínicas, los posibles factores pronósticos y sobre algunas estrategias terapéuticas contra el CMTN.

Palabras clave: Neoplasias de la mama; Marcadores biológicos de tumor; Factores de riesgo; Historia natural de las enfermedades; Epidemiología (fuente: DeCS BIREME).

TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER: A DIFFICULT DISEASE TO DIAGNOSE AND TREAT

ABSTRACT

Triple negative breast cancer (CMTN, Spanish acronym) is a malignant neoplasm characterized by the absence of expression of estrogen, progesterone and HER2 receptors. Recent studies have shown that CMTN is a heterogeneous group including different neoplasm with different prognosis. However, because genetic profiles are not a standard practice in conventional diagnosis of breast cancer, it is hard to properly identify this breast cancer subtype. CMTN is characterized by its high-incidence epidemiological patterns in African-American and Latin people, and lower incidence in Caucasian people, and constitutes a public health issue due to its high morbidity and mortality. Due to the absence of therapeutic targets, chemotherapy has a key role in treatment, and many efforts are being deployed to seek other combinations of chemotherapy and new drugs, while the current guides do not specify treatment for this type of cancer. This document reviews the epidemiological and clinical characteristics, the potential prognosis factors and some therapeutic strategies against CMTN.

Key words: Breast neoplasms; Tumor markers, biological; Risk factors; Natural history of diseases; Epidemiology (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una entidad que ha capturado mucho la atención de los investigadores y clínicos debido a su complejidad y resultados terapéuticos discordantes con los descritos para otros tipos de cáncer de mama. Al respecto, en la literatura biomédica existe abundante información al

respecto, sin embargo, parece no haber aún un consenso en relación a la apropiada definición del término "triple negativo". Una de las definiciones más apropiadas quizás es la señalada por Oakma *et al.* quienes definen el CMTN como "un estado inmunohistoquímico para cánceres con biología y conducta clínica heterogénea" ⁽¹⁾.

¹ Radioncología, AUNA. Lima, Perú.

² Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

^a Médico radioncólogo, magister en Radioncología, doctor en Medicina, ^b médico oncólogo, magister en Oncología Molecular, doctor en Medicina
Recibido: 02-08-12 Aprobado: 06-11-13

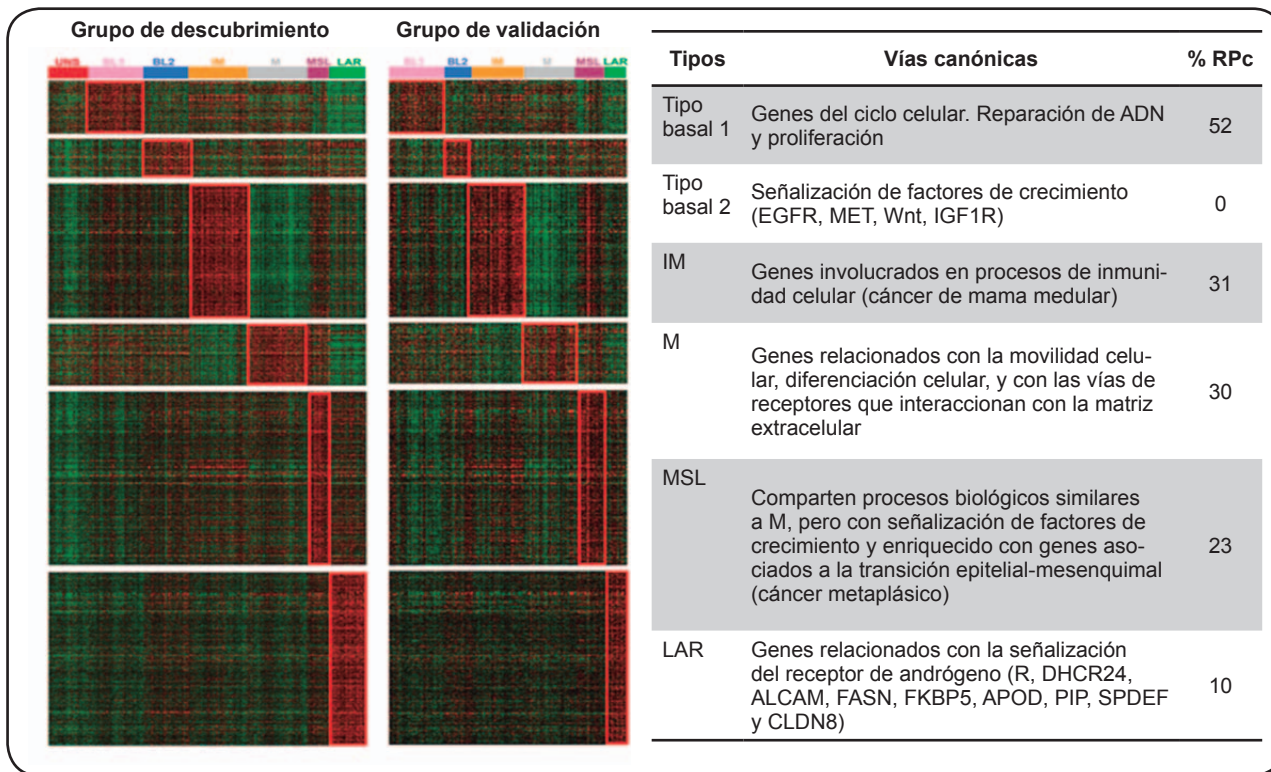


Figura 1. Características moleculares y de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante de los cánceres de mama triple negativo
 % RPc: porcentaje de respuesta patológica completa.
 Modificado de Lehmann *et al.* (11), con permiso de la American Society for Clinical Investigation.

El CMTN es un concepto dentro de la oncología que nace luego que se reconocieran los diferentes perfiles genéticos del cáncer de mama. Luego de la identificación del subtipo basal del cáncer de mama -denominado así porque su perfil de expresión genético es similar al de células basales- se observó, durante la evaluación con paneles de inmunohistoquímica, que un grupo de ellos, además, se caracterizaba por la ausencia de expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (2,3). Entonces se requiere de la triple negatividad de estos marcadores para poder identificar esta enfermedad; sin embargo, la realización de perfiles genéticos no es una práctica estándar para el diagnóstico convencional del cáncer de mama lo cual dificulta su apropiada identificación.

Dentro del grupo de CMTN, solo el 70% representa tumores basaloides verdaderos (4). Ellos tienen un perfil epidemiológico distinto, caracterizado por ser más frecuente en mujeres afroamericanas y latinas, que en caucásicas (5). La conducta biológica del CMTN suele ser más agresiva y con una mayor tendencia a presentar metástasis a distancia, comparada con los otros subtipos de cáncer de mama, predominando las metástasis viscerales (hígado, pulmón y sistema nervioso central),

asimismo, tiene un curso clínico más agresivo, con recurrencias tempranas y con mayor riesgo de muerte, con respecto a los tumores dependientes de hormonas (6).

El fenotipo triple negativo reúne a un grupo de enfermedades con conductas biológicas diferentes, de epidemiología no claramente precisada. Pero que comparten un abordaje diagnóstico y terapéutico similar (7). Desde una perspectiva netamente histológica, el CMTN consiste en una colección de subtipos con distinta biología, como por ejemplo, los tumores secretores o adenoides quísticos, que son relativamente menos agresivos, a pesar de ser triples negativo, mientras que otros están asociados con un curso de progresión rápida.

El diagnóstico, manejo y seguimiento del CMTN es un reto para el oncólogo clínico, porque a pesar de las altas tasas de respuesta a la quimioterapia, estas no son prolongadas, los resultados iniciales favorables son cortos por mecanismos de resistencia que se desarrollan en forma precoz, siendo esta la paradoja del CMTN (8). Estos tumores no responden a la terapia endocrina y no existe terapia blanco eficaz disponible. Es por ello que las investigaciones sobre esta neoplasia están principalmente orientadas a la búsqueda de biomarcadores terapéuticos, con resultados limitados hasta la actualidad.

Tabla 1. Comparación de las características de los tumores triple negativo con otros subtipos de cáncer de mama

Características	Tipo basal (<i>basal-like</i>)	Luminal A	HER2 amplificado
Demografía	Incidencia más alta en afroamericanas e hispanas, que en caucásicas.	Incidencias más altas en caucásicas y asiáticas (>70%)	Incidencias más altas en asiáticas e hispanas que en caucásicas y afroamericanas
Riesgo incrementado	Premenopáusicas, consumo de alcohol, obesidad (en duda)	Obesidad, nuliparidad	< 50 años
Histología	Tumores bien diferenciados	Tumores poco diferenciados	Tumores poco diferenciados
Factores de Protección	Ninguno descrito	Paridad, lactancia	Ninguno descrito
Anomalías moleculares relacionadas	Mutaciones en el gen BRCA1, molecularmente es un grupo heterogéneo	Señalización endocrina	Amplificación de HER2
Respuesta a la Quimioterapia	Altas tasas de respuesta completa	Bajas tasas de respuesta completa	Responde a la quimioterapia basada en antraciclinas
Pronóstico	Desfavorable. Favorable cuando se alcanza respuesta completa.	Favorable	Favorable con terapia blanco dirigida

El resultado del tratamiento está vinculado a la heterogeneidad del CMTN. Respecto a esta heterogeneidad, el análisis molecular de los perfiles del RNA mensajero de este subtipo de cáncer de mama ha permitido clasificar este tipo de cáncer en los siguientes subtipos: HER2-enriquecido, luminal A, luminal B, un grupo con expresión baja de Claudina (*Low-Claudin*) y tumores con expresión tipo normal (*normal-like*)⁽⁹⁾. Sin embargo, esta no es la única clasificación disponible, en 2011, Lehman *et al.* Propusieron, base a estudios con microarreglos, que el CMTN puede clasificarse en siete diferentes subtipos, los cuales difieren en su comportamiento clínico, sensibilidad a la quimioterapia y supervivencia, los cuales se detallan en la Figura 1⁽¹¹⁾.

En la actualidad, el tratamiento sistémico es fundamentalmente con quimioterapia tradicional, sin blancos terapéuticos definidos y con resultados controversiales.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Existe una relación muy importante con la ascendencia racial. Representa aproximadamente el 21% de todos los cánceres de mama en población afroamericana y el 15% de todos los cánceres de mama en las naciones de origen anglosajona⁽⁵⁾. En población latina se han descrito también alta incidencia de este tipo de cánceres, con una frecuencia de 21,3% en Perú; de 24,6% en Venezuela; de 23,1% en México, y de 27% en Brasil⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Se han observado, además, tasas más altas de CMTN en mujeres jóvenes, que podría estar asociados con una mayor probabilidad de mutación en el gen BRCA1⁽¹⁵⁾. Asimismo, se ha descrito una mayor incidencia de CMTN en mujeres de grupos socioeconómicos bajos.

Algunos autores son escépticos frente a la asociación de este cáncer con factores étnicos, y postulan que su relación es principalmente con los bajos niveles socioeconómicos⁽¹⁶⁾.

Históricamente, la relación entre la obesidad y el cáncer de mama hormonal está claramente establecida⁽¹⁷⁾. Se propone que la relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar cáncer de mama hormonal en las mujeres posmenopáusicas se debe al mecanismo de la conversión hormonal de las grasas periféricas a estrógeno por la enzima aromatasa⁽¹⁸⁾. En contraste, como los cánceres triple negativo no tienen dependencia hormonal, su relación con el sobrepeso está en discusión. En 2013, Pieboron y Frankenfeld realizaron una revisión sistemática, en la cual se incluyó once estudios, que incluían más de 24 mil pacientes con cáncer de mama. Encontraron que las mujeres premenopáusicas y obesas tienen 1,4 veces el riesgo de enfermar de un CMTN. Los autores sugieren que esto tiene implicancia desde el punto de vista de tamizaje, ya que las mujeres con un mayor índice de masa corporal deberían tener un seguimiento más frecuente⁽¹⁹⁾.

Desde el punto de vista epidemiológico, los factores de riesgo para este tipo de cáncer no están bien precisados, lo que impide estrategias de intervención claras. El embarazo temprano ha sido reconocido como un factor protector contra el cáncer de mama⁽²⁰⁾. Contradictoriamente, en el CMTN, la gestación parece ser un factor de riesgo importante. En 2011, Phipps *et al.*⁽²¹⁾ encontraron que las mujeres que tienen un mayor número de hijos (tres o más partos) tenían 1,4 veces el riesgo de desarrollar un CMTN, sin embargo, aquellas mujeres multiparas (tres o más partos) tuvieron 22% menos riesgo de desarrollar tumores hormonales. Dicho de otra manera, la

multiparidad está asociada con un riesgo disminuido de tumores hormonales, pero con un riesgo incrementado para el desarrollo de CMTN.

Otro estudio realizado con más de 140 mil mujeres mostró que no existía asociación entre el fenotipo triple negativo con el consumo de alcohol o tabaco, pero sí se observó una ligera asociación positiva del consumo de estas sustancias con los tumores de mama hormonales ⁽²²⁾. Otras características de interés se muestran en la Tabla 1, donde se puede apreciar una comparación entre algunos subtipos de CMTN.

LIMITACIONES Y DIFICULTADES PARA EL DIAGNÓSTICO DEL CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Debido a que el término triple negativo agrupa a un conjunto de cánceres de mama que reúnen una serie de criterios de exclusión, su diagnóstico no es tan sencillo como el interpretar la negatividad de un grupo de tres marcadores inmunohistoquímicos. Se ha señalado un 5% de discordancia en inmunohistoquímica para HER2 ⁽²³⁾. Mientras que la evaluación de receptores hormonales muestra una mayor discordancia, algunos estudios señalan que esta discordancia puede alcanzar hasta el 15%. Siendo el más difícil de reproducir, en una segunda evaluación por inmunohistoquímica, el fenotipo: receptor de estrógeno negativo / receptor de progesterona positivo (ER-/PR+) ^(24,25).

Debido a la que la evaluación por inmunohistoquímica es importante no solo para identificar al fenotipo de cáncer de mama, sino que además es empleada para la elección del plan terapéutico, se han elaborado guías para la evaluación de HER2 y receptores hormonales ^(26,27).

Una confusión muy frecuente es asignar el término triple negativo a los tumores de tipo basal o viceversa. Solo el 77% de los cánceres tipo basales son triple negativos, mientras que son tumores de tipo basal, el 71%-91% de los tumores triple negativo ⁽¹⁾. El análisis molecular ha mostrado una importante heterogeneidad en el grupo triple negativo. Brat *et al.* ⁽²⁸⁾ han señalado que el subgrupo más frecuente es el tipo basal (*basal-like*), en el cual se concentran el 49% de los casos, que se caracteriza por la expresión de un gran número de genes de proliferación y por ser genómicamente inestable. El segundo subgrupo más común es el de baja expresión de claudina (*low-claudin*), en el que se concentran el 30% de los casos, se caracteriza por la baja expresión de genes de proliferación y es genéticamente más estable. Otros subgrupos menos frecuentes son los

HER-2 enriquecido, luminal A, Luminal B, y *normal-like*, en los cuales se concentran el 9, 5, 6 y 1% de los casos, respectivamente.

Pese a la discordancia obtenida entre los métodos moleculares y la inmunohistoquímica, lo cierto es que rutinariamente, la inmunohistoquímica es la que cumple una función fundamental en el día a día, y de la que dependen las estrategias de tratamiento, además de las características clínicas del tumor. Comúnmente, el CMTN está caracterizado por la ausencia de expresión de receptores de estrógenos y progesterona; no obstante, el punto de corte para definir a un tumor como positivo o negativo puede variar y algunos investigadores consideran que un tumor con una expresión de receptores hormonales menor del 10%, es negativo. Estos puntos de corte (entre 1 y 10%) permiten destacar a un subgrupo de CMTN, denominado *borderline*. Habitualmente la mitad de estos cánceres son de origen luminal, y la otra mitad tienen orígenes diversos. Para los tumores de tipo *borderline*, la evaluación clínica suele no ser útil para elaborar un adecuado plan terapéutico; sin embargo, muchos investigadores recomiendan el uso de terapia antiestrogénica como una alternativa terapéutica ⁽²⁹⁾.

Por otro lado, el CMTN también es conocido como el "cáncer de mama del intervalo", ya que se puede presentar en el intervalo entre dos mamografías ⁽³⁰⁾. Sobre todo en pacientes jóvenes, en quienes la mamografía tiene una menor sensibilidad para detectar estos tumores, debido a que ellas tienden a presentar mamas más densas ^(31,32).

HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA Y PRONÓSTICO

La historia natural del CMTN se ha redefinido en los últimos años ^(5,7). Okman *et al.* ⁽¹⁾ elaboraron una propuesta basados en una evaluación morfológica convencional, en ella se describen subtipos cuyas características biológicas varían, desde neoplasias de evolución lenta y menos agresivas, tal como las neoplasias apocrinas bien diferenciadas, hasta neoplasias sumamente agresivas, como el carcinoma ductal invasivo indiferenciado no especificado de alto grado y de pésimo pronóstico (Tabla 2) ⁽¹⁾.

Se ha descrito que un cáncer de mama con dependencia hormonal suele presentar con más frecuencia metástasis óseas, con un periodo largo de posibilidades de recurrencia; en contraste, un CMTN presenta con más frecuencia metástasis viscerales, con un periodo corto a la recaída y una supervivencia global más corta, la cual puede ser menor a los 4 años ⁽⁶⁾. Del mismo modo, se ha señalado que para

Tabla 2. Subtipos histológicos de cáncer de mama triple negativo

Pobre pronóstico
Carcinoma ductal invasivo NOS - alto grado
Carcinoma lobulillar invasivo - alto grado
Carcinoma metaplásico - alto grado
Carcinoma mioepitelial
Carcinoma neuroendocrino de alto grado (células en avena)
Buen pronóstico
Carcinoma apocrino - bajo grado
Carcinoma medular
Carcinoma secretor mamario
Carcinoma adenoide quístico
Carcinoma metaplásico - bajo grado (semejante al adenoescamoso y fibromatoso)

NOS: no especificado

La mayoría de carcinomas de mama triple negativo son carcinomas ductales invasivos de alto grado y carcinomas lobulillares invasivos de alto grado (también llamado variable pleomórfica). Sin embargo, el fenotipo triple negativo es compartido por muchos tipos de cáncer de mama con marcada heterogeneidad morfológica y clínica. Algunos subtipos están asociados con un mejor pronóstico y no se benefician con una quimioterapia agresiva. (Traducido de Oakman *et al.* Management of triple negative breast cancer ⁽¹⁾, con permiso de Elsevier).

el estadio clínico III, a los 10 años, una paciente sin terapia sistémica tiene un riesgo de recaída del 85% y de fallecimiento de un 79%. Mientras con un tratamiento de quimioterapia de última generación, el riesgo de mortalidad baja a 55%. No existen modelos para determinar el riesgo de tumores triple negativo muy pequeños (T1a, N0). En los modelos convencionales, el riesgo de recaída es del 19% a los 5 años, pero este resultado está contaminado por las recaídas locales o tumores *de novo*. La mejor información que existe, es el riesgo de mortalidad a 10 años, el cual es aproximadamente del 8%. Esto ha generado que en forma progresiva se incremente el tratamiento adyuvante en este grupo ⁽³³⁾. A pesar de la agresividad de los cánceres triple negativo, si se obtiene respuesta patológica completa luego de la quimioterapia neoadyuvante, el pronóstico es muy bueno y similar a los otros subtipos de cáncer de mama ⁽³⁴⁾.

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL

El tratamiento locorregional del CMTN no es diferente a la de otros tipos de cáncer de mama invasivo. Aunque para este tipo de neoplasia se ha

sugerido el manejo quirúrgico, no existe diferencias en la supervivencia a 10 años entre la mastectomía comparada con la cirugía conservadora ⁽³⁵⁻³⁷⁾. En el Perú, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) se encontraron resultados similares en relación con la supervivencia de este tipo de pacientes ⁽³⁸⁾.

Una consideración específica sobre el tratamiento quirúrgico, es la opción de la cirugía profiláctica en la mama contralateral en las pacientes con mutaciones en el gen BRCA1 ⁽³⁹⁾. Las recomendaciones para el uso de radioterapia posoperatoria no son diferentes a los otros subtipos de cáncer de mama ⁽⁴⁰⁾.

CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Las estrategias de tratamiento actuales incluyen muchos agentes quimioterapéuticos, tales como las antraciclinas, taxanos, ixabepilona, y sales de platino, así como los agentes antiangiogénicos. Paradójicamente, los tumores de mama triple negativo pueden tener las mayores tasas de respuesta a una variedad de agentes de quimioterapia, a pesar de estar asociado con resultados más pobres en la supervivencia. Esto no permite, en la enfermedad avanzada, utilizar las tasas de respuesta a la quimioterapia como indicadores predictivos de supervivencia.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE Y ADYUVANTE

La respuesta patológica a la terapia neoadyuvante es el mejor predictor de supervivencia global ⁽³⁴⁾. Cuando se seleccionan a las pacientes según los subtipos de Lehmann se pueden observar tres tipos de respuesta: el subtipo basal 1, caracterizado por activación de genes de proliferación y ciclo celular, alcanza tasas de respuestas completas patológicas cercanas al 50%; el subtipo basal 2, caracterizado por señalización de factores de crecimiento, no se consiguen respuestas patológicas completas posquimioterapia; finalmente, el subtipo apocrino, que expresa receptores para andrógenos, tiene muy pobre respuesta a la quimioterapia, pero son los de mayor supervivencia. Los tumores triple negativo no solo son heterogéneos con respecto a la respuesta al tratamiento, sino también, con respecto a la supervivencia.

Se han descrito diversidad de alteraciones genéticas en las lesiones residuales. En 2012 Balko *et al.* realizaron un estudio con relación a la expresión y secuenciación

de 450 oncogenes o genes supresores, identificando alteraciones moleculares en genes que pueden ser usados como blanco terapéutico, tales como las que participan en la vía PI3K/mTOR, amplificación en genes del ciclo celular, en la vía Ras/MAPK y reparación del DNA. Estos hallazgos supondrían que el tratamiento adyuvante debería ser más racional ⁽⁴¹⁾. Sin embargo, existe a la fecha una discusión sobre los mejores regímenes de quimioterapia, siendo los más usados aquellos basados en antraciclinas y taxanos, aun cuando, el cisplatino ha mostrado una marcada eficacia en estas neoplasias ⁽⁴²⁾.

PRÁCTICA CLÍNICA

Los oncólogos enfrentan un reto clínico al tratar el CMTN. Por una parte, por la compleja identificación de este grupo de tumores, por ejemplo, si se cataloga erróneamente como triple negativo a un tumor que expresa débilmente receptores hormonales, se pierde una gran oportunidad terapéutica. Por otra parte, la falta de tratamientos específicos y claros, tanto en la neoadyuvancia o adyuvancia, así como en la enfermedad metastásica, condicionan que el tratamiento de este tipo de cánceres sea muy empírico. Las guías clínicas más utilizadas son de poca utilidad. El consenso europeo de *Saint Gallen* reconoce esta enfermedad, pero no recomiendan tratamientos específicos para este tipo particular de cáncer. En tanto que, en Norteamérica, el National Comprehensive Cancer Network ⁽⁶⁾, no reconoce como una enfermedad al CMTN, pero sí es específica en cuanto a la quimioterapia y dosis a recomendar, pero en forma general para toda

la enfermedad que no exprese HER2. Por su parte, las grandes sociedades de oncología médica mundial, como son la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) no tienen recomendaciones para abordar el diagnóstico, manejo y tratamiento de esta enfermedad, que es muy frecuente en la población afroamericana y latina.

CONCLUSIONES

El cáncer de mama triple negativo constituye un desafío debido a su difícil diagnóstico y tratamiento. Asimismo, es un problema de salud pública por su elevada incidencia en la población peruana, comparado a la población caucásica, sumado a sus características epidemiológicas, a la no eficacia de las medidas de prevención primaria, que protegen principalmente contra cánceres de mama hormonales y, finalmente, a la ausencia, en la práctica diaria, de herramientas que permitan realizar una subclasificación para asignar riesgos y brindar un óptimo tratamiento.

Agradecimientos: al Biólogo Joseph Pinto por su valiosa asistencia para la elaboración de este manuscrito.

Contribuciones de autoría: MZ y HG han participado en la concepción del artículo, en la búsqueda bibliográfica, de la redacción y aprobación final de la versión final.

Fuentes de financiamiento: autofinanciado.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5367-74.
- Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19(2):264-71.
- Dogu GG, Ozkan M, Ozturk F, Dikilitas M, Er O, Ozturk A. Triple-negative breast cancer: immunohistochemical correlation with basaloid markers and prognostic value of survivin. *Med Oncol*. 2010;27(1):34-9. doi: 10.1007/s12032-009-9166-3.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295(21):2492-2502.
- 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(15 Pt 1):4429-34.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer [Internet]. Fort Washington, PA: NCCN; c2013 [citado el 12 de marzo del 2013]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple-negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2329-34.
- Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 5:39-48. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S5-39.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*.

- 2011;121(7):2750-67. doi: 10.1172/JCI45014.
11. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, *et al.* Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(4):294-300. doi: 10.3816/CBC.2010.n.038.
 12. Márquez M, Lacruz JC, Borges LF. *Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo.* *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2012;72(3):152-60.
 13. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, *et al.* Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer.* 2011;117(16):3658-69. doi: 10.1002/cncr.25961.
 14. Amaral AL, Vitral I, Koifman S. Triple-negative breast cancer in brazilian women without metastasis to axillary lymph nodes: ten-year survival and prognostic factors. *British Journal of Medicine & Medical Research.* 2013;3(4):880-96.
 15. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, *et al.* Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(19):1482-5.
 16. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer.* 2007;109(9):1721-8.
 17. de Waard F. Breast cancer incidence and nutritional status with particular reference to body weight and height. *Can Res.* 1975;35(11 Pt. 2):3351-6.
 18. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579-91.
 19. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(1):307-14. doi: 10.1007/s10549-012-2339-3.
 20. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, *et al.* Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ.* 1970;43(2):209-21.
 21. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller LH, *et al.* Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):470-7. doi: 10.1093/jnci/djr030.
 22. Kabat GC, Kim M, Phipps AI, Li CI, Messina CR, Wactawski-Wende J, *et al.* Smoking and alcohol consumption in relation to risk of triple-negative breast cancer in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Causes Control.* 2011;22(5):775-83. doi: 10.1007/s10552-011-9750-7.
 23. Grimm EE, Schmidt RA, Swanson PE, Dintzis SM, Allison KH. Achieving 95% cross-methodological concordance in HER2 testing: causes and implications of discordant cases. *Am J Clin Pathol.* 2010;134(2):284-92. doi: 10.1309/AJCPUQB18XZOHBJ.
 24. Collins LC, Marotti JD, Baer HJ, Tamimi RM. Comparison of estrogen receptor results from pathology reports with results from central laboratory testing. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(3):218-21. doi: 10.1093/jnci/djm270.
 25. Hefti MM, Hu R, Knoblauch N, Collins L, Tamimi RM, Beck AH. Discordant estrogen and progesterone receptor status in breast cancer. *Cancer Res.* 2012;72(24 Suppl 3). doi: 10.1158/0008-5472.SABCS12-P5-01-03.
 26. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract.* 2010;6(4):195-7. doi: 10.1200/JOP.777003.
 27. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, *et al.* Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: american society of clinical oncology/college of american pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997-4013. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
 28. Prat A, Adamo B, Cheang MC, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist.* 2013;18(2):123-33. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0397
 29. Cheang M, Martin M, Nielsen TO, Prat A, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, *et al.* Quantitative hormone receptors, triple-negative breast cancer (TNBC), and molecular subtypes: a collaborative effort of the BIG-NCI NABCG. *J Clin Oncol.* 2012;30 suppl 1: abstr 1008.
 30. Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, *et al.* A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1108-12.
 31. Guiu S, Michiels S, André F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, *et al.* Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol.* 2012;23(12):2997-3006. doi: 10.1093/annonc/mds586.
 32. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet.* 2011;378(9805):1812-23. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61539-0.
 33. Luis IV, Ottesen RA, Hughes ME, Mamet R, Burstein HJ, Stephen B, *et al.* Time trends in the use of adjuvant chemotherapy (CTX) and outcomes in women with T1N0 breast cancer (BC) in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *J Clin Oncol.* 2013;31 suppl 1: abstr 1006.
 34. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, *et al.* Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1275-81. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
 35. Freedman G, Anderson P, Li T, Nicolaou N. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation. *Cancer.* 2009;115(5):946-51. doi: 10.1002/cncr.24094.
 36. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1684-91. doi: 10.1200/JCO.2009.24.9284.
 37. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional

recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):831-41. doi: 10.1007/s10549-011-1891-6.

38. Garcés M, Pinto J, Marcelo M, Gómez H. Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial. *Carcinos.* 2012;2(1):3-12.

39. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.*

2011;22 Suppl 6:vi31-4. doi: 10.1093/annonc/mdr373.

40. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi12-24. doi: 10.1093/annonc/mdr371.

41. Balko M, Wang K, Sanders ME, Kuba MG, Pinto JA, Doimi F, et al. Profiling of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies targetable molecular alterations in the treatment-refractory residual disease. *Cancer Research.* 2012;72(24):S3-

6. doi: 10.1158/0008-5472.SABC12-S3-6

42. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1145-53. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4725.

Correspondencia: Mayer Zaharia
 Dirección: Paseo de la República 3650. Lima 27, Perú.
 Teléfono: (511) 422-5520
 Correo electrónico: mayerzaharia@hotmail.com

Visite nuestra página en Facebook, www.facebook.com/rpmesp
 Infórmese sobre los eventos y los nuevos contenidos
 de la Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

facebook

REVISTA PERUANA DE MEDICINA EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA
 Difundiendo investigación en salud
 1942 - 2012

70 Años RPMESP

Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública (OFICIAL)
 A 928 personas les gusta esta página · 3 personas están hablando sobre esto

Actualizar la información de la página

Comunidad [?]
 La Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública es el órgano oficial de difusión científica del Instituto Nacional de Salud

Fotos

Me gusta **928**

Notas

Eventos

COMENTARIOS DE SIMPOSIO SALUD
 El simposio de verdad estuvo muy bueno.!

31