

Características clínico-patológicas y supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo

Clinical pathological characteristics and survival in patients with triple-negative breast cancer

Álvaro Gómez Rodríguez¹, Milenys Cedeño Díaz²

RESUMEN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, donde se han identificado al menos 4 subtipos diferentes, basados en sus características clínicas, histológicas y moleculares. Aquellos carcinomas de mama, que no expresan el receptor de estrógenos (RE), progesterona (RP) y tampoco sobre expresan/ amplifican el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), se denominan triples negativos (TN). El cáncer de mama triple negativo (CMTN) presenta frecuentemente una elevada tasa de proliferación, alteración en genes de reparación del ADN y mayor inestabilidad genómica. Ello le confiere mayor sensibilidad a la quimioterapia (QT), a drogas que tienen como blanco defectos en la reparación del ADN (inhibidores de la poli-adenosina difosfato ribosa polimerasa: PARP) y a inhibidores de puntos de control inmunes. Se

*asocia con características clínico-patológicas de mal pronóstico y peor sobrevida al comparar con otros fenotipos tumorales. **Objetivo:** Describir las características clínico-patológicas y la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple negativo que asistieron al Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario, en Caracas, de enero 2015 a diciembre 2019. **Métodos:** Estudio Clínico-epidemiológico, descriptivo, retrospectivo, observacional, de corte transversal, donde el método de recolección de datos se realizó a través del llenado de una ficha "Formato TNSOH". Esta información se obtuvo del registro de historias médicas de la institución; siguiendo su instructivo de uso para análisis. **Resultados:** Revisadas 1 361 historias con diagnóstico de cáncer de mama, 107 corresponde a fenotipo triple negativo, de las cuales el 64,5 % (69) cumplen los criterios de inclusión, la edad promedio es de 56 años, el 62,89 corresponden a carcinomas ductales invasores, representando los carcinomas localmente avanzados aproximadamente el 42 % de la totalidad de las pacientes. Observamos que el 52 % de las pacientes presentaron un elevado porcentaje de recaídas locorregionales y/o a distancia, siendo la recaída a pulmón la más frecuente con un 47,2 %. A 5 años de seguimiento habían fallecido el 39 % de las pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama triple negativo, la supervivencia libre de enfermedad,*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2025.133.2.5>

ORCID: 0000-0003-3740-0238¹
ORCID: 0009-0009-0308-141X²

¹Especialista de Cirugía General y de Cirugía Oncológica. Ex jefe de Servicio de Patología Mamaria, Servicio Oncológico Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Especialista Cirugía Oncológica – Mastología Urológico San Román, Caracas. E-mail: gomezalvaro579@gmail.com

²Especialista de Cirugía General y de Cirugía Oncológica. Servicio de Patología Mamaria, Servicio Oncológico Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Especialista Cirugía Oncológica, Centro Médico La Candelaria, Cúa, Edo. Miranda, Caracas. E-mail: milenysmariacd@gmail.com.

Recibido: 17 de julio 2024
Aceptado: 30 de abril 2025

la media fue de 24 meses y la supervivencia global de 52 meses. **Discusión:** El cáncer de mama triple negativo (RE, RP y HER2 negativo) es de alto riesgo y puede beneficiarse de algunos tratamientos. Para disminuir la mortalidad, los tumores de mal pronóstico deben examinarse y caracterizarse para predecir su biología, garantizar un tratamiento adecuado y mejorar la supervivencia. Además, se requiere la creación de tratamientos sistémicos efectivos para los tumores que no muestran RE, RP o HER2 (Triple negativo). Los tumores con receptores hormonales negativos son frecuentemente poco diferenciados, de alto grado, asociados con una alta tasa de recurrencias, una menor supervivencia global y no responden a los anti-estrógenos.

Palabras clave: Cáncer de mama, triple negativo, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global.

SUMMARY

Breast cancer (BC) is a heterogeneous disease, where at least four different subtypes have been identified based on their clinical, histological, and molecular characteristics. Those BC that do not express the estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) and do not overexpress/amplify the human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) are called triple-negative (TN). Triple-negative breast cancer (TNBC) frequently presents a high proliferation rate, alteration in DNA repair genes, and greater genomic instability. This gives it greater sensitivity to chemotherapy (CT), drugs that target DNA repair defects (polyadenosine diphosphate ribose polymerase inhibitors: PARPI), and immune checkpoint inhibitors. It is associated with clinicopathological characteristics of poor prognosis and worse survival when compared to other tumor phenotypes. **Objective:** To describe the clinicopathological characteristics and survival of patients with triple-negative breast cancer who attended the Breast Pathology Service of the Hospital Oncology Service in Caracas from January 2015 to December 2019. **Methods:** Clinical-epidemiological, descriptive study, retrospective, observational, cross-sectional, where the data collection method will be through filling out a "TNSOH Form". This information was obtained from the institution's medical history registry, following its instructions for use for analysis. **Results:** Reviewed 1 361 stories with a diagnosis of breast cancer; 107 correspond to triple-negative phenotype, of which 64.5 % (69) meet the inclusion criteria, the average age is 56 years, 62.89 % correspond to invasive ductal carcinomas, with locally advanced carcinomas representing approximately 42 % of all patients. We

observed that 52 % of the patients presented a high percentage of regional and/or distant relapses, with lung relapses being the most frequent at 47.2 %. At five years of follow-up, 39 % of the patients with a diagnosis of triple-negative breast carcinoma had died, the mean disease-free survival was 24 months, and the overall survival was 52 months. **Discussion:** Triple-negative breast cancer (ER, PR, and HER2 negative) is high risk and may benefit from some treatments. To decrease mortality, tumors with poor prognosis must be examined and characterized to predict their biology, ensure appropriate treatment, and improve survival. Furthermore, effective systemic treatments are required for tumors that do not show ER, PR, or HER2 (Triple negative). Hormone receptor-negative tumors are frequently poorly differentiated, high grade, associated with a high recurrence rate, lower overall survival, and do not respond to antiestrogens.

Keywords: Breast cancer, triple negative, disease-free survival, overall survival.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente en la población femenina y representa la principal causa de fallecimiento por cáncer en mujeres. El CM es el tipo de cáncer más común en mujeres a nivel mundial, y la principal causa de muerte por cáncer en este grupo poblacional. En 2022, se diagnosticaron más de 220 000 nuevos casos de cáncer de mama en América Latina y el Caribe, con casi 60 000 muertes, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido como objetivo reducir en un 2,5 % anual la mortalidad mundial por cáncer de mama para evitar millones de muertes entre 2020 y 2040. La incidencia de cáncer de mama está aumentando en el mundo en desarrollo debido a la mayor esperanza de vida, el aumento de la urbanización y la adopción de modos de vida occidentales. Representa un problema de Salud Pública que va en ascenso debido a su alta incidencia y mortalidad en la población mundial y en especial de Latinoamérica. Las estrategias de prevención, aunque reducen en cierta medida el riesgo, no pueden eliminar en la mayoría de los casos la incidencia, sobre todo en aquellos países de ingresos bajos y medios, donde el diagnóstico se hace en fases muy avanzadas (1).

En Venezuela según las cifras reportadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2020 se reporta en el año 2018 un total de 61 769 casos nuevos de cáncer en general, con una incidencia de 14,9 % para el cáncer de mama y una mortalidad de 9,7 %. La tendencia de casos fue de 9 215 para el año 2018 y una proyección de 15 586 casos para el año 2040 (2-4).

Según datos de la Sociedad Anticancerosa de Venezuela para el año 2017, se evidenció mayor incidencia por cáncer de mama en el grupo etario comprendido entre 45 y 54 años, mayor mortalidad entre 55 y 64 años. La tasa estandarizada estimada de mortalidad para el año 2014 al 2017 mostró un aumento de 14,01 a 14,87; un aumento de 6 muertes más por cada 100 000 habitantes respecto al año 2014. Las tasas estandarizadas estimadas de incidencia para el año 2015 fueron 30,21 y 31,84 para el año 2017, concluyéndose 2 nuevos casos por cada 100 000 habitantes respecto al año 2015 (5). En el Registro Central de Cáncer, Programa Nacional de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud descrito en el año 2020, se registró un incremento de 6 293 a 6 895 casos, desde el año 2015 al 2019. Para el año 2019 la tasa estandariza de incidencia fue de 39,10 x 100 000 habitantes. El grupo etario comprendido entre los 45 a 54 años, registró mayor incidencia de cáncer de mama, seguido del grupo entre los 55 a 64 años; estos datos denotan un comportamiento agresivo y creciente; demuestran que el cáncer de mama se constituye estadísticamente como la principal causa de incidencia de cáncer en nuestro país superando otros tipos de cáncer (5,6).

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea, lo que significa que existen diferentes subtipos con características clínicas, histológicas y moleculares distintas. Se han identificado al menos 4 subtipos moleculares principales: luminal A, luminal B, HER2 enriquecido y basal, basados en sus características clínicas, histológicas y moleculares. Aquellos CM que no expresan el receptor de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP) y tampoco sobreexpresan/amplifican el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), se denominan triples negativos (TN). El cáncer de mama triple negativo (CMTN) presenta frecuentemente una elevada tasa de proliferación, alteración en genes de reparación del ADN y mayor inestabilidad

genómica. Ello le confiere mayor sensibilidad a la quimioterapia (QT), a drogas que tienen como blanco defectos en la reparación del DNA (inhibidores de la poli-adenosina difosfato ribosa polimerasa: PARPi) y a inhibidores de puntos de control inmunes (ICI) (*checkpoint*). Los inhibidores de la poli-adenosina difosfato ribosa polimerasa (PARPi) y los inhibidores de puntos de control inmunes (ICI) son dos tipos de terapias dirigidas contra el cáncer que complementan y se refuerzan mutuamente. Los PARPi, como Olaparib y Talazoparib, aprovechan la deficiencia en la reparación del ADN de algunas células cancerosas, especialmente aquellas con mutaciones BRCA1/2 o deficiencia de reparación de recombinación homóloga (HRD). Los ICI, como los anticuerpos anti-PD1 y anti-PDL1, liberan los “frenos” del sistema inmunológico, permitiendo que los linfocitos T ataquen las células cancerosas. Recientemente, se han incorporado a la QT convencional nuevas estrategias de manejo sistémico, que incluyen drogas con blancos moleculares y que requieren para su indicación la determinación de biomarcadores (3,5).

La explicación más plausible para este escenario es que carecemos de una imagen completa de la heterogeneidad biológica de los cánceres de mama. Es importante destacar que esta complejidad no se refleja por completo en los principales parámetros clínicos y marcadores patológicos (receptor de estrógeno [RE], receptor de progesterona [RP] y receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 [HER 2]), los cuales se utilizan de forma rutinaria en la clínica para estratificar y establecer predicciones pronósticas, selección de tratamientos e inclusión de pacientes en ensayos clínicos (7). Bauer y col. (8) en un estudio basado en una población con cáncer de mama infiltrante, encontraron que el fenotipo triple negativo (TN) en 6 370 pacientes estuvo significativamente asociado con una edad más joven, raza africana/estadounidense, menor estatus socioeconómico, etapa más avanzada en el momento del diagnóstico, histología poco diferenciada, falta de respuesta a las terapias endocrinas y relacionado con el gen BRCA1 (un gen supresor de tumores) y una supervivencia más corta. Haque y col. (9), evaluaron la relación entre la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTN) y el subtipo molecular, incluyeron pacientes con un diagnóstico reciente

de cáncer de mama, no metastásico T1- T4, N1- N3 con QTN seguida de cirugía y radioterapia. Un número total de casi 14 000 casos, 322 (2 %) luminal A, 5 941 (43 %) luminal B, 2 274 (16 %) Her2 y 5 402 (39 %) TN. Se evidenció una respuesta clínica con una mejor supervivencia, principalmente en las mujeres con subtipos luminal B, Her 2 y TN. El subtipo molecular TN logró una respuesta patológica completa en 33,6 % de los casos en comparación con los porcentajes de los otros subtipos.

Basado en la evidencia, se consideró necesario caracterizar este evento en las pacientes que asisten a los establecimientos de atención médica, para lo cual se plantean las interrogantes: ¿cuáles son las características clínico-patológicas del cáncer de mama triple negativo? y ¿cuál es el impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad (9,10).

Por ello el objetivo del presente estudio fue describir las características clínicas patológicas y la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple negativo que asistieron al Servicio de Patología Mamaria en el Servicio Oncológico Hospitalario-IVSS, entre enero de 2015 a diciembre 2019. Asimismo se planteó en el estudio identificar el estadio clínico diagnóstico según la clasificación de la AJCC 2017: 1. Especificar los tipos histológico más frecuentes, relacionados con el fenotipo triple negativo, 2. Determinar los tipos de respuesta posterior a quimioterapia neoadyuvante, y 3. Estimar la tasa de SLE y SG en pacientes con cáncer de mama TN a los 3 y 5 años, según factores clínicos y patológicos.

MÉTODO

Se realizó un estudio clínico–epidemiológico, descriptivo, retrospectivo, observacional, de corte transversal. La población, incluyó a pacientes con cáncer de mama que ingresaron al servicio de patología mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario entre enero de 2015 a diciembre de 2019. La muestra incluyó a pacientes que ingresen con diagnóstico de cáncer de mama triple negativos, que cumplieron con los criterios de inclusión. El muestreo fue intencional y no probabilístico.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes femeninas. Todas las edades; Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo, independientemente del estadio, desde enero 2015 hasta diciembre 2019; Adecuada información del tratamiento y seguimiento del paciente.

Los Criterios de exclusión fueron: Pacientes con patología mamaria sin diagnóstico histopatológico; Pacientes con lesiones premalignas o malignas de otra índole; Segundo primario de mama o sincrónico; Antecedentes de tumores primarios en otros órganos; Tratamiento incompleto o sin recibirlo; Pacientes que se nieguen a participar en el estudio o sus familiares.

Análisis estadístico de los datos

Se calcularon las medidas de tendencia central (media y mediana) como medidas de dispersión (desviación estándar y reporte de valores mínimo y máximo). También se calcularon medidas de conteo (frecuencias y porcentajes). La estimación de la supervivencia global se calculó de acuerdo con el método no paramétrico de Kaplan-Meier. Los cocientes de riesgo (HR) de las variables independientes de acuerdo con la mortalidad se estimó usando el modelo de regresión de Cox. Los datos fueron tabulados y procesados con STATA 17. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En este estudio se evaluaron 1 361 historias clínicas, pertenecientes al Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario, durante el período enero 2015 a diciembre 2019, de las cuales 107 correspondieron a cáncer de mama TN. De estas, sólo 69 (64,5 %) pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, por lo que se evaluaron sus historias retrospectivamente.

La edad promedio de estas pacientes fue 56 ± 12 años (rango: 32 – 87 años). Con respecto al tipo histológicos, 62 (89,9 %) fueron ductal infiltrante, 5 (7,2 %) lobulillar y 2 (2,9 %) medular. Hubo presencia de invasión linfocascular en 38 (55,1 %) de las pacientes.

Con respecto al grado histológico, 5 pacientes (7,2 %) fueron bien diferenciado G1, 43 (62,3 %) moderadamente diferenciado G2 y 20 (29, %) poco diferenciado G3 y 1 (1,4 %) caso no especificado (Cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución de pacientes con cáncer de mama triple negativo según características basales.

Variables	
N	69
Edad (años)(*)	56 ± 12
Subtipo histológico	
Ductal	62 (89,9)
Lobulillar	5 (7,2)
Medular	2 (2,9)
ILV	
Sí	38 (55,1)
No	23 (33,3)
No especificado	8 (11,6)
Grado histológico	
G1	5 (7,2)
G2	43 (62,3)
G3	20 (29,0)
No especificado	1 (1,4)

(*) media ± desviación estándar

Valores expresados como n (%)

Al momento del diagnóstico en la evaluación clínica del tamaño tumoral (cT), predominó la clase T2 (42,0 %), seguido por T4b (27,5 %), luego T3 (15,9 %), en menor frecuencia hubo, T1a (7,2 %), T1b (1,4 %) y T1c (5,8 %). En la valoración clínica de los ganglios linfáticos (cN), predominó el tipo N1 (42,0 %), seguido de N0 (29,0 %) y N2a (20,3 %). La estadificación de los pacientes se realizó en base a TNM la AJCC publicada en el año 2018, el estadio más frecuente fue el IIa (26,1 %), seguido por IIb (23,2 %), IIIa (18,8 %) y IIc (13,0 %), los casos reportados como IIc y IV fueron 5,8 %, respectivamente (Cuadro 2).

Cuadro 2. Distribución de pacientes con cáncer de mama triple negativo según clasificación patológica al diagnóstico.

Variables	
Clasificación cT	
T1A	5 (7,2)
T1B	1 (1,4)
T1C	4 (5,8)
T4B	19 (27,5)
T2	29 (42,0)
T3	11 (15,9)
Clasificación cN	
N0	20 (29,0)
N1	29 (42,0)
N1A	1 (1,4)
N2A	14 (20,3)
N2B	2 (2,9)
N3A	3 (4,3)
TNM en diagnóstico	
IA	5 (7,2)
IIA	18 (26,1)
IIB	9 (13,0)
IIIA	13 (18,8)
IIIB	16 (23,2)
IIIC	4 (5,8)
IV	4 (5,8)

Valores expresados como n (%)

En la evaluación patológica (Cuadro 3) en pT, destacó el tipo pT2 (43,5 %), seguido de pT1 (31,9 %), pT3 (14,5 %), hubo 1 (1,4 %) tipo pTX y también 1 (1,4 %) tipo pT0; en la clasificación pN, el más frecuente fue el tipo pN0 (46,4 %), seguido de pN1a (29,0 %), hubo 1 (1,4 %) de cada uno en pN1b, pN1c, pN2b y pN3a; y en la estadificación TNM patológica fue, IIa (26,1 %), IIb (24,6 %), IIIa (18,8 %), hubo 3 (4,3 %) de pacientes con estadificación IV.

En el Cuadro 4 se muestra la distribución de pacientes con cáncer de mama triple negativo según las características terapéuticas. Hubo 36 (52,2 %) de pacientes que recibió Quimioterapia Neoadyuvante (QTNA), el tiempo en que se administró la QTNA fue de 8 meses (rango: 4 – 16 meses), y el tiempo transcurrido entre la QTNA y la cirugía, fue 5 meses (rango: 1 – 13 meses). En el tipo de cirugía realizada, la mayoría fue del

CARACTERÍSTICAS CLÍNICOPATOLÓGICAS Y SUPERVIVENCIA

Cuadro 3. Distribución de pacientes con cáncer de mama triple negativo según estadificación patológica.

Variables	
Clasificación pT	
pT0	1 (1,4)
pT1	22 (31,9)
pT2	30 (43,5)
pT3	10 (14,5)
pT4	3 (4,3)
pT4b	2 (2,9)
pTx	1 (1,4)
Clasificación pN	
pN0	32 (46,4)
pN1a	20 (29,0)
pN1b	1 (1,4)
pN1c	1 (1,4)
pN2a	13 (18,8)
pN2b	1 (1,4)
pN3a	1 (1,4)
TNM patológico	
Ia	5 (7,2)
IIa	18 (26,1)
IIb	9 (13,0)
IIIa	13 (18,8)
IIIb	17 (24,6)
IIIc	4 (5,8)
IV	3 (4,3)

Valores expresados como n (%)

cáncer MRMM (melanoma maligno de células rojas de la médula ósea) MRMM (59,4 %) seguida por MP (27,5 %), MT (10,1 %) y MRMF (2,9); Respecto al tipo de cirugía en la axila, la disección axilar (DA) (78,3 %), seguido por la biopsia del ganglio centinela (BGC) (18,8 %) y solo 2 casos (2,9 %) no recibieron tratamiento axilar. En la respuesta patológica al tratamiento, la respuesta menor al 50 % fue del 30,4 % y mayor al 50 % fue el 21,7 %, 1 caso (1,4 %) tuvo progresión de enfermedad, y 32 (46,4 %) de casos no fueron reportados la respuesta patológica. La respuesta patológica local, 33 (46,4 %) no se especificó la respuesta patológica, mientras que G1 (31,9 %), G2 (2,9 %), G3 (18,8 %); la respuesta patológica regional Tipo A: 2 (2,9 %), Tipo B: 5 (7,2 %), Tipo C: 3 (4,3), Tipo D: 4 (5,8) y No Especificado: 55.

Cuadro 4. Distribución de pacientes con cáncer de mama triple negativo según las características terapéuticas.

Variables	
QT Neoadyuvante	
Sí	36 (52,2)
No	33 (47,8)
Ciclos de QTNA (meses)(*)	8 (4 - 16)
Tiempo QTNA-cirugía(meses)(*)	5 (1 - 13)
Tipo de cirugía	
MRMM	41 (59,4)
MP	19 (27,5)
MT	7 (10,1)
MRMF	2 (2,9)
Tipo de cirugía de axilar	
DA	54 (78,3)
BGC	13 (18,8)
Ninguno	2 (2,9)
Tipo de respuesta	
Menor 50%	21 (30,4)
Mayor 50%	15 (21,7)
Progresión	1 (1,4)
NR	32 (46,4)
Respuesta patológica local	
G1	22 (31,9)
G2	2 (2,9)
G3	13 (18,8)
NR	33 (46,4)
Respuesta patológica regional	
Tipo A	2 (2,9)
Tipo B	5 (7,2)
Tipo C	3 (4,3)
Tipo D	4 (5,8)
NE	55 (79,7)

(*) mediana (mínimo - máximo)

El Cuadro 5 muestra la distribución de pacientes con cáncer de mama triple negativo según variables pos quirúrgicas. 62 (89,9 %) de los pacientes recibieron quimioterapia posoperatoria, mientras que 20 (29,0 %) recibió radioterapia posoperatoria. Hubo 36 (52,2 %) que presentaron recaída, la mediana en que se presentó fue a los 15 meses (rango: 8 – 36 meses). Y en la identificación de lugar de la recaída, fueron: pulmón (47,2 %), local (22,2 %), ósea (16,7 %), sistema nervioso central (8,3 %), local y regional (2,8 %) y regional (2,8 %).

Cuadro 5. Distribución de pacientes con cáncer de mama triple negativo según variables posquirúrgicas.

Variables	
QT Adyuvante	
Sí	62 (89,9)
No	7 (10,1)
RT posoperatoria	
Sí	20 (29,0)
No	49 (71,0)
Recaída	
Sí	36 (52,2)
No	33 (47,8)
Tiempo de recaída (meses)(*)	15 (8 - 36)
Lugar de recaída	
Pulmón	17 (47,2)
Local	8 (22,2)
Ósea	6 (16,7)
SNC	3 (8,3)
Local y regional	1 (2,8)
Regional	1 (2,8)

(*) mediana (mínimo - máximo) Valores expresados como n (%)

En el Cuadro 6 se muestran los resultados de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y condición de las pacientes a 60 meses de seguimiento. Hubo 27 (39,1 %) pacientes fallecidas, y la mediana de supervivencia fue 52 meses (rango: 24 – 84 meses) mientras que, la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue 24 meses (rango: 6 – 72 meses).

Cuadro 6. Supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y condición de las pacientes a 60 meses de seguimiento.

Variables	
Condición	
Fallecida	27 (39,1)
Viva	42 (60,9)
Supervivencia global (meses) (*)	52 (24 - 84)
Supervivencia libre de enfermedad (meses) (*)	24 (6 - 72)

(*) mediana (mínimo - máximo) Valores expresados como n (%)

El Cuadro 7 muestra las razones de Riesgos (Hr) obtenidos mediante la prueba de Regresión de COX, donde se estimó la razón de riesgo (HR), en estadio TNM al momento del diagnóstico, para la clasificación III-IV [HR = 4,74 (IC-95 %: 1,78 – 11,77; p = 0,005)]. Por otro lado, la radioterapia

posoperatoria [HR = 0,77 (IC-95 %: 0,62 – 2,38), p = 0,028], en clasificación TNM patológica III-IV [HR = 2,78 (IC-95 %: 1,20 – 18,20; p = 0,023)], en ausencia de recaída [HR = 0,08 (IC-95 %: 0,02 – 0,38; p = 0,001)] y edad > 55 años [HR = 3,10 (IC-95 %: 1,16 – 11,20); p = 0,039)].

Cuadro 7. Razones de Riesgos (Hr) obtenidos mediante la prueba de Regresión de COX

Variables	HR	IC - 95 %		P
TNM en diagnóstico (III-IV)	4,74	1,78	11,17	0,005
RT posoperatoria (si)	0,77	0,62	2,38	0,028
TNM patológico (III-IV)	2,78	1,20	18,20	0,023
Recaída (no)	0,08	0,02	0,38	0,001
Edad (> 55 años)	3,10	1,16	11,20	0,039

Como se observa en la Figura 1, la supervivencia global a los 5 años fue del 67,5 %, de las pacientes con carcinoma de mama triple negativo.

Al revisar el período libre de enfermedad se observó que el 35 % de las pacientes estaban vivas y sin recaídas locales ni a distancia (Figura 2).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICOPATOLÓGICAS Y SUPERVIVENCIA

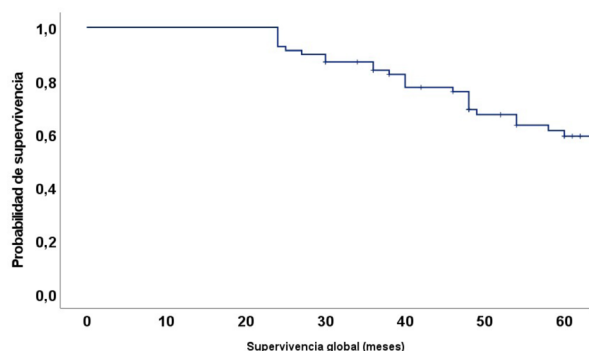


Figura 1. Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Tiempo	% de Supervivencia
12	96,8
24	96,8
36	91,8
48	76,7
60	67,5

Mediana de supervivencia = 72 meses (IC-95%: 66 – 78 meses)

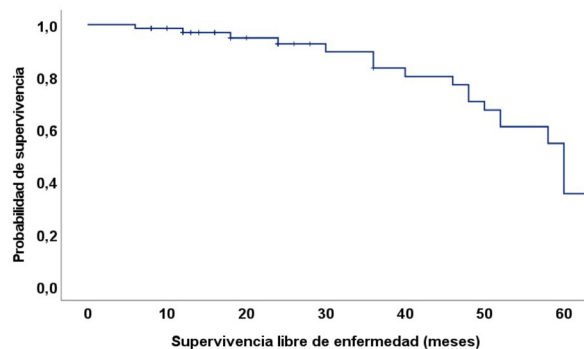


Figura 2. Curva de supervivencia libre de enfermedad de Kaplan-Meier en pacientes con cáncer de mama triples negativo.

Tiempo	% de Supervivencia
12	96,9
24	92,6
36	83,4
48	70,5
60	35,3

Mediana de supervivencia = 60 meses (IC-95%: 55 – 65 meses)

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres de todo el mundo, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo (8). Es una entidad con un comportamiento heterogéneo, de etiología multifactorial (9). El cáncer de mama es una enfermedad tumoral relacionada con las hormonas sexuales y que como norma general su pronóstico presenta una relación directa con el tamaño del tumor, el grado histológico, índice de proliferación (Ki-67 %) y la afectación ganglionar al diagnóstico. Estas características son las que se utilizan para estadiar la enfermedad neoplásica y tratar de predecir su evolución y pronóstico, así como determinar los factores predictivos de respuesta al tratamiento (10-12). Cuando hablamos del subtipo molecular triple negativo estas afirmaciones no son tan consistentes, lo

que nos sugiere un comportamiento diferente. Este cáncer suele ser más frecuente en mujeres postmenopáusicas, pero el cáncer TN es un subtipo más agresivo que se relaciona con afectación a mujeres más jóvenes comprendidas entre 41-55 años. Esta edad disminuye aún más si aparece en el contexto de la mutación del gen BRCA1 (13-19).

Es poca la literatura disponible relativa a este subgrupo de cáncer de mama. En Venezuela, Márquez y col. (18) reportan 52 pacientes y Tapia y col. (21) 252 pacientes de las cuales, 29 pacientes fueron diagnosticadas con cáncer de mama TN. En el presente estudio se evaluaron 1 361 historias clínicas, pertenecientes al Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario, durante el periodo enero 2015 a diciembre 2019, de las cuales 107 correspondieron a cáncer de mama TN. De estas, sólo 69 (64,5 %) pacientes cumplieron con los

criterios de inclusión (18,20,21). En el estudio de Tapia y col. (21), la edad promedio de diagnóstico de la enfermedad en las pacientes estudiadas fue de 50 años, que coincide con el presente estudio donde la edad promedio fue 56 ± 12 años (rango: 32 – 87 años), y comparable con los estudios de otros autores quienes reportan un rango de edad promedio de diagnóstico de 50 años (20).

Nuestros hallazgos muestran que el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante con 89,9 % y el estadio II A con 26,1 % (18,21), coincidiendo con los reportado por Marquez y col. (18) y Tapia y col. (21) del tipo histológico donde el más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante con 93,1 % y el estadio II A.

El grado histológico es un factor que se ha asociado con el pronóstico, reportan que el cáncer de mama TN se caracteriza por expresar un grado histológico más alto, pero no es considerado un factor que influya en la supervivencia. Sin embargo, en el presente estudio el G2, moderadamente diferenciado, representó 43 (62,3 %) pacientes, mayor número de casos, en relación a 20 (29,0 %), G3 poco diferenciado (22).

La ausencia de invasión linfovascular (ILV) en el contexto de un diagnóstico de cáncer se asocia con un mejor pronóstico. La ILV, que implica que las células cancerosas han invadido los vasos linfáticos o sanguíneos, se considera un factor pronóstico negativo en muchos tipos de cáncer, ya que indica una mayor probabilidad de metástasis y recurrencia. Por lo tanto, la ausencia de ILV sugiere un riesgo menor de progresión de la enfermedad y, por ende, un pronóstico más favorable. La afirmación se corresponde a los resultados obtenidos con presencia de invasión linfovascular en 38 (55,1 %) de las pacientes, con una tasa de fallecidos de 27 (39,1 %), y la mediana de supervivencia fue 52 años (rango: 24 – 84 meses) mientras que, la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue 24 meses (rango: 6 – 72 meses) (23).

Bolívar y col. (20) incluyeron 266 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama, esta población fue categorizada según el inmunofenotipo, de las cuales 74 pacientes (27,8 %) fueron designadas como TN. Al momento del diagnóstico, el estadio más frecuente fue el estadio III con 33 pacientes (44,5 %).

Al comparar los estadios I, II y III, se observa una disminución notable de la probabilidad de supervivencia global (SG) ($p=0,003$) y de supervivencia libre de enfermedad (SLE) ($p=0,003$), entre más alto sea la estadificación al momento de diagnóstico, lo que sugiere que a medida que el estadio de la enfermedad progresa, la probabilidad de sobrevivir o de estar libre de enfermedad disminuye significativamente. Esto resalta la importancia del diagnóstico temprano en el pronóstico de la paciente (20).

El estadio inicial IIa (26,1 %) fue el de mayor proporción dentro de la población estudiada, seguido por los IIb (23,2 %), llamando la atención la presencia de 4 casos en estadio IV. Estos resultados son comparables con los obtenidos por otros autores donde predominaron los diagnósticos en estadios iniciales, del mismo modo la presentación de cáncer de mama triple negativo en estadio IV fue muy escasa (8,20,21).

El tratamiento quirúrgico mostró que 62 (89,9 %) de los pacientes recibieron quimioterapia postoperatoria, mientras que 20 (29,0 %) recibieron radioterapia postoperatoria. Hubo 36 (52,2 %) donde se presentó recaída, la mediana en que se presentó fue a los 15 meses (rango: 8 – 36 meses). La identificación de lugar de la recaída fue pulmón (47,2 %), local (22,2 %), ósea (16,7 %), sistema nervioso central (8,3 %), local y regional (2,8 %) y regional (2,8 %).

CONCLUSIONES

El cáncer de mama triple negativo es un grupo heterogéneo, con una prevalencia del 7,8 % en la población analizada. El diagnóstico suele presentarse, en promedio alrededor de los 56 años y se asocia mayormente al tipo histológico ductal infiltrante. La enfermedad suele detectarse en estadios avanzados (II y III), requiriendo quimioterapia neoadyuvante en más del 50 % de los casos. El tratamiento sistémico más frecuentemente indicado fue la quimioterapia, con una respuesta clínica variable. Se observó una alta tasa de mastectomía radical (59,5 %), posiblemente por la agresividad del tumor y la respuesta limitada al tratamiento. La supervivencia global y libre de enfermedad mejoran con el diagnóstico temprano, ante la

ausencia de invasión linfovascular y una buena respuesta a la quimioterapia. Sin embargo, el intervalo de tiempo entre la cirugía y la finalización de la quimioterapia es muy importante, si el período de tiempo es superior a los 5 meses, empeora el pronóstico, aumentan las recidivas y disminuye la supervivencia del paciente. Estos hallazgos refuerzan la importancia de estrategias que permitan diagnósticos más tempranos, y tratamientos más eficaces para mejorar las tasas de supervivencia

REFERENCIAS

1. OMS. Cáncer de mama: prevención y control. Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>
2. Zahmatkesh B, Keramat A, Alavi N, Khosravi A, Kousha A, Motlagh AG, et al. Breast Cancer Trend in Iran from 2000 to 2009 and Prediction till 2020 using a Trend Analysis Method. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17(3):1493-1498.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta: American Cancer Society. 2020:76. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-factsandstatistics/annualcancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>
4. World Health Organization. World Health Statistics 2020. p. 92. 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332070/9789240005105eng.pdf?ua=1>
5. Castillo Rojas A, Miranda Gómez C. Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela, año 2017. 2018. Disponible en: <https://www.cancervenezuela.org/descargas/boletin-incidencia-mortalidadcancerinformepronosticos-mortalidad-venezuela-2017.pdf>
6. Capote L. Resumen de la incidencia y mortalidad por cáncer en Venezuela. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer (Datos no publicados). 2020.
7. Wolff AC, Hammond MEH, 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.
8. 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. *Cancer*. 2007;109(9):1721-1278.
9. Haque W, Verma V, Hatch S, Klimberg S, Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;170(3):559-567.
10. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: A retrospective of the last decade. *J Pathol*. 2010;220(2):263-280.
11. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938-1948.
12. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular Classification and Molecular Forecasting of Breast Cancer: Ready for Clinical Application? *J Clin Oncol*. 2005;23(29):7350-7360.
13. 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):1275-1281.
14. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-1167.
15. Perou CM. Molecular Stratification of Triple Negative Breast Cancers. *Oncologist*. 2010;15(S5):39-48.
16. Aguilar D, Carmona P, Saldívia F, Prince J, Ramos S, Gutiérrez N, et al. Carcinoma de mama triple negativo experiencia en Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño." *Rev Venez Oncol*. 2011;23(4):246-249.
17. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-1804.
18. Márquez M, Lacruz JC, López F, Borges R. Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Rev Obs Ginecol Venez*. 2012;72(3):152-160.
19. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):747-756.
20. Bolívar Abreu E, Betancourt L, Godoy A, Martínez P, Romero G, Bérnago L, et al. Distribución fenotípica del carcinoma de mama en Venezuela. *Rev Senol Patol Mamar*. 2013;26(4):129-133.

21. Tapia M, Pesci A, López M, García I, Guida V, Fernández A, et al. Características clínico-patológicas del cáncer de mama triple negativo. Revisión de cinco años. *Rev Venez Oncol*. 2019;31(3).
22. Li CY, Wang P, Zhang S, Liu Y, Zhang J. Clinicopathological features and prognosis of triple-negative breast cancer. 2013;35(6):463.
23. Sahoo P, Jana D, Mandal P, Basak S. Effect of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion on the survival pattern of breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(15):6287-6293.