

SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

JULIO CÉSAR LACRUZ U, MORAIMA MÁRQUEZ S, FRANCISCO LÓPEZ, RAFAEL BORGES, JESÚS A VALERO R, OSCAR VALERO R.

INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES. MÉRIDA, ESTADO MÉRIDA

RESUMEN

OBJETIVO: El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y multifactorial. Se estadifica en base al sistema TNM. En los últimos años la biología molecular y la inmunohistoquímica, nos permite una nueva perspectiva con una clasificación molecular que nos lleva a un abordaje terapéutico diferente; nos muestran un fenotipo triple negativo que se define por falta de expresión de receptores estrogénicos, progestágeno y her2/neu. Este subgrupo son bastantes agresivos y de mal pronóstico. En diferentes estudios, la sobrevida en 5 años oscila entre 3 % - 15 %. Este trabajo hace mención a la supervivencia de pacientes con cáncer de mama triple negativo. **MÉTODO:** Estudio observacional, prospectivo no concurrente. Se evaluaron 472 pacientes con cáncer de mama entre enero 2004 y diciembre 2009. Solo en 269 pacientes se realizó la inmunohistoquímica, de estos 65 pacientes fueron clasificados como triple negativo, excluyendo 13 y quedando 52 pacientes. **RESULTADOS:** La incidencia fue del 11 % y la sobrevida reportó un 11,5 % a 5 años. El grupo etario predominante estuvo entre 60-69 años (34,6 %). Los estadios tempranos y el grupo de edad de 40 a 49 años mostraron mayor sobrevida libre de enfermedad. El tipo histológico mixto y lobulillar presentaron menor sobrevida libre de enfermedad. **CONCLUSIÓN:** Observamos que a mayor invasión ganglionar menor sobrevida libre de enfermedad, y al igual que en otros estudios, el tamaño tumoral y la metástasis ganglionares mantienen su valor pronóstico en la sobrevida libre de enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, triple negativo, sobrevida, invasión, metástasis.

Recibido: 17/10/2011 Revisado:12/12/2011

Aceptado para publicación: 13/02/2012

Correspondencia: Dr. Julio LaCruz U. Av. 16 de Septiembre. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida Tel: (0274) 2639304 - 2638595 - 0416.470.77.38. E-mail: julio_la_uzca@hotmail.com

SUMMARY

OBJECTIVE: The cancer of the breast is a heterogeneous disease and considered depend of multiple factors. It was classified based on of the system TNM. In the last years the molecular biology and the immunohistochemistry, allows us a new perspective with a molecular classification that takes a therapeutic different boarding, where they show a triple negative phenotype that is defined for lack of expression of recipients estrogenic, progestagen and her2/neu all negatives. This subgroup are aggressive enough and of badly forecasts. In different studies, the survival in 5 years ranged from 3 % to 15 %. This work mentions patients survival with triple negative cancer classified of the breast. **METHOD:** The study was observational, market not competing. We study and evaluated 472 patients by cancer of breast between the years January of 2004 to December 2009. Only 269 patients of them were immunohistochemistry study, of these we found 65 patients classified how triple negative breast cancer, we excluding 13 and leaving 52 patients. **RESULTS:** The incidence was 11 % and we reported 11.5 % survival at 5 years. The predominant age group was 60-69 years (34.6 %). Early stages and the age group 40 to 49 years showed higher disease-free survival. **CONCLUSION:** We observed that to mayor ganglion invasion less disease free survival. The higher were to the lower node-free survival. Like other studies, tumor size and lymph node metastases maintain his value in the prognosis and in disease-free survival.

KEYWORDS: Cancer, breast, triple negative, disease-free survival, invasion, metastases.

INTRODUCCIÓN

E

l carcinoma de mama es el más frecuente y constituye la primera causa de muerte entre la población

femenina de los países desarrollados. En países en vías de desarrollo, Asiáticos, Latinoamericanos y del Caribe este riesgo es menor. Venezuela es considerada de riesgo intermedio, con tendencia a un aumento importante en los últimos años ^(1,2).

Para el Estado Mérida los datos disponibles más recientes derivan de la base de datos de la Coordinación Regional de Oncología del Estado Mérida (Corpo-Salud), y corresponden al año 2009. Dichos datos nos muestran, la tasa de morbilidad por esta patología, ocupa el segundo lugar con un 12,11 % x 100 000 habitantes, precedido del cáncer de cérvix con un 13,12 %. La tasa de mortalidad para el mismo año, ocupa el segundo lugar con una tasa de 11,5 % y quinta causa de muerte en ambos sexos, precedido por cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino y cáncer broncopulmonar. El grupo de edad más afectado fue entre 45 a 64 años ⁽³⁾.

La clasificación del cáncer de mama ha evolucionado desde la antigüedad, cuando se fundamentaba en el examen físico y la terapia se decidía en base a la clínica, morfología, compromiso axilar y tamaño tumoral. El *College of American Pathologist (CAP)* y *American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC)* ^(4,5), presenta la estadificación convencional basados en el sistema TNM (tumor, ganglio linfático y metástasis), en conjunto con el tipo y grado histológico. Esta clasificación histológica del cáncer de mama sigue siendo importante, pero desde finales del siglo pasado, la biología molecular nos permite tener una nueva perspectiva que lleve a un abordaje terapéutico diferente, permitiendo comprender mejor el pronóstico clínico y predecir la respuesta a los tratamientos sistémicos. Todos estos factores han sido extensamente validados ⁽⁶⁾.

La clasificación molecular es utilizada como factor predictivo de los diferentes tratamientos, lo cual no significa que la clasificación histopatológica TNM, pierda vigencia, pues continúa estableciendo la conducta dentro de la patología ⁽⁷⁾.

La inmunohistoquímica (IHQ), es un estudio histopatológico fundamentado en inmunotinción que genera la formación del complejo antígeno-anticuerpo ⁽⁸⁾. Este método determina varios subtipos de cáncer de mama, que se diferencian en su patrón de expresión genética ⁽⁹⁾. El uso de la IHQ, ejerce un impacto sobre el pronóstico, tratamiento y supervivencia de las pacientes con patología mamaria maligna por ofrecer una visión del riesgo y la terapéutica a seguir ⁽¹⁰⁾.

La clasificación molecular del cáncer de mama, basado en la tecnología de *microarray* de ADN de perfiles de carcinoma de mama invasivo ha identificado cuatro subtipos de cáncer de mama morfológicamente similares (luminal A, luminal B, mama normal con sobreexpresión de HER2, y *basal-like*), con claras diferencias en pronóstico y respuesta al tratamiento. Esto es un vívido ejemplo de la heterogeneidad del cáncer de mama ^(11,12).

El tumor mamario que no expresa receptores estrogénicos (RE), ni receptores de progesterona (RP), ni Her2/neu, recibe el nombre técnico de "triple negativo". Los cánceres mamarios triple negativos se definen por falta de expresión de receptores estrogénicos, progestágeno y de erbB2 (her2/neu). Representan aproximadamente 15 % de todos los tipos de cáncer mamario. El cáncer de mama triple negativo tiene mal pronóstico, su agresividad no permite terapias deficientes e inadecuadas ⁽¹²⁾.

Cammarata S, evaluó un total de 95 muestras de biopsias procesadas en el Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), durante el período 1990-1994, con diagnóstico de cáncer de mama, para determinar los receptores hormonales bajo el ensayo de IHQ, la expresión de RE+/RP+ de la población total en estudio fue 58 % para RE-/RP- 40 % y RE+/RP- 2 % ⁽¹³⁾.

En relación con este subtipo de cáncer de mama, Carrero y col., en el Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" realizaron un estudio retrospectivo de un año, para el 2006. Se

evaluaron 285 pacientes, 99 % del sexo femenino, con promedio de edad de 52 años. 185 pacientes (65 %) tenían patología maligna. La IHQ reportó receptores de estrógenos y progesterona positivos en más de 60 % de los casos; el HER 2/neu fue positivo en 24 %. Se reporta en este estudio, una excelente correlación entre la respuesta a la terapia hormonal para los RE y RP en 64 % y 62 % respectivamente, así como 24 % para Her 2-neu ⁽¹⁴⁾.

Dent y col., en el 2007, presentaron un estudio retrospectivo en Toronto, Canadá denominado: cáncer de mama triple negativo, aspectos clínicos, patrones y recurrencia, con una población de estudio de 1 601 pacientes concluyendo que los pacientes con cáncer de mama triple negativos tienen una mayor probabilidad de recidiva y de muerte en comparación con las mujeres con otro tipo de cáncer ⁽¹⁵⁾.

Bauer y col., en el 2007, realizaron un estudio descriptivo retrospectivo de cáncer de mama invasivo, el llamado fenotipo triple negativo con 6 370 pacientes. Los tumores fueron diagnosticados en etapa posterior y eran más agresivos, con una menor supervivencia, independientemente de la etapa. Además, las mujeres hispanas y afro descendientes con etapa finales del cáncer de mama triple negativo, tuvieron peor supervivencia en comparación con cualquier otro grupo ⁽¹⁶⁾. Gerson R y col., en México, realizaron un estudio retrospectivo descriptivo, titulado recurrencia y supervivencia en cáncer mamario temprano con inmunofenotipo triple negativo, estudiando 58 pacientes, concluyendo que el cáncer de mama triple negativo se presenta en mujeres jóvenes y se asocia con proliferación celular aumentada, induce mayor incidencia de recurrencia y de mortalidad ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Los adelantos científicos en los últimos 20 años, arrojaron como resultado entre otras cosas a los marcadores moleculares de diagnóstico y de pronóstico ⁽⁹⁻¹¹⁾. Por ello el uso de IHQ, ejerce un impacto sobre el pronóstico, tratamiento y supervivencia de las pacientes con

patología mamaria maligna por ofrecer una visión del riesgo y la terapéutica a seguir ⁽¹⁵⁾.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo, atendidas en el (IAHULA), desde enero 2004 hasta diciembre 2009. Todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, se trataron de acuerdo a los protocolos de su estadiaje clínico ⁽²⁰⁾. Los tumores de mama triple negativos pertenecen al subtipo basal, son de peor pronóstico, presentan necrosis central, proliferación micro-vascular en su mayoría, tienen mayor tendencia a realizar metástasis a distancia bien sea visceral u ósea ⁽²¹⁻²³⁾. Se describe que la sobrevida de pacientes con cáncer de mama triple negativo oscila entre un rango del 3 % al 15 % a los 5 años, la tasa de sobrevida observada cuantifica la proporción de pacientes con cáncer de mama triple negativo que están vivos, luego de 5 años de seguimiento a partir del diagnóstico ⁽²⁴⁻²⁶⁾.

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Determinar la sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo, atendidas en el IAHULA, durante el período 2004 - 2009.

Objetivos Específicos

1. Relacionar el estado hormonal (pre-posmenopáusica), con la recidiva y la supervivencia libre de enfermedad relativa y global.
2. Establecer la relación entre el tamaño tumoral y la invasión de los ganglios linfáticos, de las pacientes con cáncer de mama triple negativo y la sobre vida libre de enfermedad.
3. Relacionar el tipo histológico, grado histológico de las pacientes con cáncer de mama triple negativo con la supervivencia libre de enfermedad.
4. Establecer la incidencia del cáncer de mama

triple negativo por año y por estadio.

El tipo de estudio: observacional, prospectivo no concurrente.

MÉTODO

Se revisaron las historias clínicas de pacientes valoradas en la unidad oncológica del IAHULA, atendidas por patología mamaria maligna. Se confirmó la sobrevida con valoración clínica y para-clínica (protocolo de seguimiento oncológico) durante el año 2010 en la consulta de seguimiento oncológico de la unidad. La información epidemiológica, se pasó a través de la aplicación de un formato de recolección de datos.

Protocolo de seguimiento oncológico:

Visita médica

1. Primeros dos años, cada tres meses
2. Entre segundo al quinto año, cada seis meses
3. Mayor de cinco años, cada doce meses

Estudios

Imaginología

1. Gammagrafía ósea, cada 12 meses
2. Rayos X tórax, cada 6 meses
3. Mamografía, cada 6 meses
4. TAC (cabeza-tórax-abdomen), SOS
5. Ecosonograma Doppler mamario, cada vez que acude a la consulta
6. Ecosonograma abdomino pélvico, cada vez que acude a la consulta

Laboratorio

1. Hematología completa
2. Perfil renal completo
3. Perfil hepático completo
4. Marcadores tumorales (CEA, Ca15-3)

Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo, independientemente del estadio, desde enero 2004 hasta diciembre 2009.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con patología mamaria sin diagnóstico histopatológico.
2. Pacientes con lesiones pre malignas o malignas de otra índole.
3. Pacientes embarazadas con cáncer de mama.
4. Pacientes que se nieguen a participar en el estudio o sus familiares.

Tamaño de la muestra

Todas las pacientes que presentaron cáncer de mama, acorde a los criterios de inclusión y exclusión atendidas en el IAHULA, desde enero 2004 hasta diciembre 2009.

Variables de estudio

1. Variables independientes: pacientes con cáncer de mama triple negativo
2. Variables dependiente: sobrevida.

Recolección de datos

La recolección de la información se realizó a través de una ficha de recolección de datos, los cuales fueron procesados y analizados por medio del programa estadístico SPSS versión 17 para Windows®.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron descritas, usando las medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (Desviación estándar), se utilizó la prueba de Kolmogorov -Smirnov. El análisis de significación estadística se realizó por el Test de Chi cuadrado con una P menor o igual a 0,05. Se usó el test de *Student* para la comparación de medidas de las variables numéricas. Luego se realizó el análisis de supervivencia por el método de Kaplan - Meier ⁽²⁶⁾.

RESULTADOS

Del total de pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama en la unidad de oncología del IAHULA fueron 472 pacientes entre enero 2004 y diciembre 2009. Solo 269 (56,99 %) pacientes se realizaron IHQ, de estos 65 (24,16 %) pacientes con cáncer de mama triple negativo, excluyendo 13 (7,85 %) y quedando solamente 52 (11 %) pacientes en el estudio. El seguimiento oncológico se observó con un rango entre 3 meses y 62 meses, con una media de 29,32 meses. El estadio de mayor incidencia se encontró en el estadio IIB con 13 pacientes, seguidas por el estadio IIA 11 pacientes y IIIB con 10 pacientes (Cuadro 1). La edad predominante, osciló entre los 60 y los 69 años con 18 pacientes, que representaron el 34,6 %, seguida por el grupo de edad entre 50 a 59 años con 12 pacientes con el 23,1 %. (Figura 1). La procedencia de pacientes predominó del Estado Mérida con un 82,7 % con 43 pacientes, seguidos de los estados Barinas y Táchira con 5,8 % cada Estado con 7 pacientes.

La supervivencia relacionada con el estado hormonal, en esta serie se pudo observar que las pacientes premenopáusicas presentaron mayor supervivencia superando los 60 meses con menor número de recidiva en 3 pacientes, dos de las cuales ocurrieron antes de los 20 meses y una entre los 20 y 30 meses. En las pacientes posmenopáusicas se observó el doble de recidiva y una sobrevida menor a las pacientes premenopáusicas. La relación entre el tamaño tumoral y la invasión de ganglios axilares se pudo observar que las pacientes con un tamaño tumoral menor a 2 cm no presentaron invasión ganglionar en un 83,3 %, con 1 a 3 ganglios axilares con un 16,7 % y en más de 4 ganglios axilares no se observó invasión ganglionar. En tumores entre 2 cm a 5 cm, se observó no invasión ganglionar en 52,9 %, entre 1 a 3 ganglios en 35,3 % y en más de 4 ganglios axilares en un 11,8 %. En tumores mayores de 5 cm se observó que en un 56,5 % no presentaban metástasis en ganglios axilares. En un 17,4 % presentaron metástasis entre 1 a 3 ganglios axilares y en un 26,1 % presentaron metástasis en más de 4 ganglios axilares.

En relación con la invasión ganglionar con

Cuadro 1. Incidencia del cáncer de mama triple negativo por año y estadio.

		AÑO DE INGRESO						Total
		2004	2005	2006	2007	2008	2009	
Estadificación	Enf. de Paget	0	0	0	0	1	0	1
	IA	0	1	0	1	3	1	6
	IIA	1	0	4	0	2	4	11
	IIB	0	2	0	1	4	6	13
	IIIA	0	0	0	1	2	1	4
	IIIB	0	1	0	2	3	4	10
	IV	0	0	1	0	3	3	7
	Total	1	4	5	5	18	19	52

Se evidencia un incremento progresivo en la incidencia del cáncer de mama triple negativo, en los años 2008 - 2009 con 18 y 19 pacientes respectivamente, en comparación con el año 2004 con 1 paciente. En relación al estadio predominante para el momento de ingreso es el estadio IIB, seguido del estadio IIA y el IIIB.

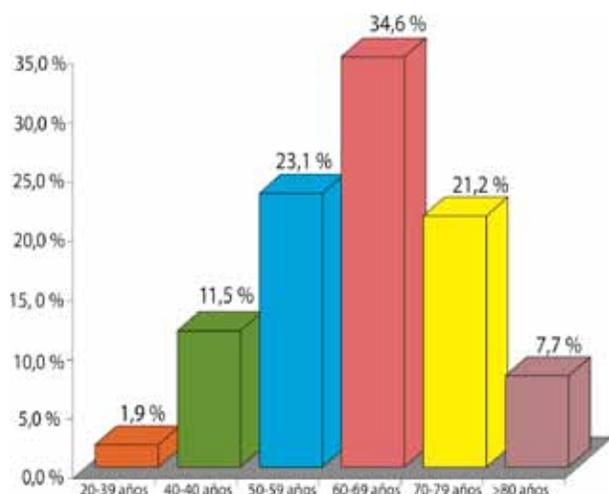


Figura 1. Distribución por edad de pacientes

Se puede observar que de las 52 pacientes atendidas por esta causa, la edad predominante, osciló entre los 60 y los 69 años con 18 pacientes, que representaron el 34,6 %, seguida por el grupo de edad entre 50 a 59 años con 12 pacientes, con el 23,1%. Con respecto a la procedencia, predominaron 43 pacientes atendidas del Estado Mérida que representaron el 82,7 % y en menor porcentaje 1 paciente procedentes del Estado Zulia con el 1,9 %.

la supervivencia libre de enfermedad, hasta los 20 meses no existe diferencia, pero posterior a los 24 meses tienen mayor supervivencia las pacientes con cáncer de mama triple negativo que tienen menor invasión ganglionar en un 60 % en relación con las de 4 o más ganglios afectados con un 25 %. Las pacientes que presentaron el tipo histológico mixto (ductal y lobulillar) y lobulillar y papilar, se observó que presentaron una menor supervivencia antes de los 24 meses en comparación con las pacientes afectadas con un carcinoma ductal infiltrante. Presentaron mayor supervivencia libre de enfermedad, las pacientes que ingresaron al estudio con estadios precoces I y IIA. Se observó en esta serie que al cierre del estudio solo 6 pacientes estaban vivas. Las pacientes con cáncer de mama triple negativas

al cierre del estudio que estaban vivas pero con enfermedad a los 62 meses, fueron las pacientes de 40 a 49 años. Las pacientes atendidas por grupo de edad que presentaron mayor supervivencia libre de enfermedad fueron de 40 a 49 años.

DISCUSIÓN

La incidencia de cáncer de mama triple negativo, en la mayoría de los países desarrollados se encuentra entre el 3 % y el 15 %, esta serie reveló que las pacientes con cáncer de mama atendidas en la unidad oncológica del IAHULA correspondieron a un 11 %. Coincidiendo con los resultados encontrados por el estudio realizado en Toronto, Canadá en el año 2007 ⁽¹⁶⁾.

La procedencia de las pacientes deriva en su mayoría del Estado Mérida, bien puede ser esto porque las pacientes den direcciones falsas, o radiquen en otras áreas geográficas o se residencien en casas de amigos o familiares.

El grupo por edad de las pacientes atendidas con cáncer de mama triple negativo que predominó fueron pacientes entre 60 a 69 años, pero en sí se evidencia un rango de predominio entre los 50 años a los 79 años. No siendo similares con estudios europeos donde la edad predominante se encuentra de 40 a 50 años ⁽²⁶⁾.

Se dice que el tiempo de mayor riesgo en la supervivencia libre de enfermedad de una paciente se presenta después de los 24 meses, este estudio reveló que la supervivencia libre de enfermedad de un 40 % a un 42 % en todas las pacientes la mantuvieron en este tiempo y el resto presentó o recaída por metástasis o muerte por enfermedad.

El estado hormonal no fue estadísticamente significativo en la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama triple negativo, pues se evidencia muy cercana la supervivencia libre de enfermedad y los decesos bien sea por recidivas o muerte por enfermedad, entre de las pacientes premenopáusicas y

posmenopaúsicas. La invasión ganglionar aunque no fue estadísticamente significativo en su relación con la sobrevida libre de enfermedad, muestra diferencias importantes de analizar entre un grupo y otro, en general tienen acorde al número de ganglios una sobrevida libre de enfermedad que supera los 24 meses es decir los 2 años, pero que para este mismo período revela diferencias porcentuales importantes, las pacientes sin invasión ganglionar tiene una supervivencia del 57 % al compararlas con las pacientes con invasión de 1 a 3 ganglios, que presentan sobrevida libre de enfermedad del 65 % y las pacientes con 4 o más ganglios del 25 %. Lo que se evidencia en la literatura es que la presencia de ganglios axilares macroscópicamente tumorales afecta desfavorablemente al pronóstico ⁽²⁷⁾.

Algunos estudios (principalmente de EE.UU) han sugerido que las pacientes con metástasis ganglionares axilares inferiores a 0,2 cm tienen cifras de supervivencia comparables a las de las mujeres sin metástasis ganglionares ⁽²⁸⁾. También existen suficientes referencias que las pacientes con ganglios axilares adheridos tienen peor pronóstico que aquellas con ganglios móviles o no palpables ⁽²⁹⁾.

El tamaño tumoral marca un patrón pronóstico importante y guarda relación directa con metástasis ganglionares axilares con el 26 % con diámetros tumorales menor de 2 cm, en investigaciones encontradas, con diámetro tumoral mayor de 5 cm guarda en este mismo sentido un 78 % ^(30,31).

De acuerdo al tipo y al grado histológico se encuentra que la mayor sobrevida libre de enfermedad lo presenta el carcinoma ductal, el cual supera los 5 años y alcanza sobrevida libre de enfermedad mayor al 50 %, seguida del lobulillar que supera los 4 años pero que no es mayor del 25 %, cuando se habla del carcinoma mixto dentro de la clasificación se englobaron en esta, a las pacientes que presentaban cáncer de mama tanto ductal como lobulillar u otro

tipo histológico, no tienen sobrevida libre de enfermedad mayor de los 24 meses con el 30 %.

En el grado histológico existe predominio de los moderadamente diferenciados, en el estudio se evidencia en la curva de sobrevida libre de enfermedad que superan los 5 años y a los 40 meses tienen el 50 % de sobrevida libre de enfermedad, sin embargo, se encontró que el grado histológico bien diferenciado son pocos los casos encontrados en el estudio, pero no tienen sobrevida libre de enfermedad mayor de 24 meses y al igual que los moderadamente diferenciados mantienen el 50 %; los cánceres de mama triple negativos con grado histológico indiferenciado alcanzaron sobrevida libre de enfermedad cercana a los 60 meses pero, es de observar en la curva de sobrevida que a los 24 meses el 38 % de sobrevida libre de enfermedad está en relación con el 63 % de las pacientes con cáncer de mama triple negativo del tipo moderadamente diferenciado.

Ocurrió un incremento de cáncer de mama triple negativo desde el 2004 hasta el 2009, se puede inferir que es después del 2004 que abre sus puertas la unidad oncológica en el IAHULA y que ingresan a esta institución personal médico especializado en la atención de la patología mamaria maligna, como también que el estudio de IHQ que se comienza a solicitar para estas fechas, se podría hablar de un sesgo por no realizar el estudio a todas las pacientes y saber realmente cuantas pacientes con cáncer de mama son triple negativo en su totalidad. Podemos concluir que:

1. La edad de mayor número de pacientes atendidas con cáncer de mama triple negativo, en la Unidad Oncológica del IAHULA osciló entre los 60 a los 69 años, con el 34,6 %, es decir, pacientes posmenopaúsicas.
2. En relación a la procedencia predominaron pacientes del Estado Mérida, con el 82,7 %.
3. En cuanto al tamaño tumoral mayor de 5 cm se hace evidente el incremento de invasión ganglionar a 4 o más ganglios con el 26,1 %.
4. La sobrevida libre de enfermedad de las

pacientes con cáncer de mama triple negativo supera los 24 meses, pero establecen recaídas antes de los 40 meses.

5. En relación con la invasión ganglionar con la sobrevida libre de enfermedad, hasta los 20 meses no existe diferencia, pero posterior a los 24 meses tienen mayor sobrevida las pacientes con cáncer de mama triple negativo que tiene menor invasión ganglionar sobre el 65 % en comparación con las de 4 o más ganglios afectados con un 25 %.
6. Presentaron mayor sobrevida libre de enfermedad, las pacientes que ingresaron al estudio con estadios precoces I y II A.
7. Las pacientes atendidas por grupo de edad que presentaron mayor sobrevida libre de enfermedad fueron de 40 a 49 años.
8. En el cierre del estudio diciembre del 2010, con diagnóstico de cáncer de mama triple

negativo, solo quedaban vivos 6 pacientes de las 52 ingresadas, correspondiendo al 11,5 % de supervivencia global del total de las pacientes ingresadas al estudio.

Recomendamos promover el auto-examen mamario, establecer *screening* en el sector público para la captación de pacientes asintomáticas y portadoras de lesiones sospechosas y malignas acorde a criterios de riesgo de la patología mamaria maligna en los diferentes establecimientos de salud. Sensibilizar al sistema de salud para incorporar el estudio de la IHQ en establecimientos públicos y fomentarlo en los diferentes centros de referencias regionales y nacionales, para colocarlos al alcance de la población de bajo y mediano recurso económico por sus costos actuales.

REFERENCIAS

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud MPPS. Dirección de Oncología y Epidemiología. 2009. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve>.
2. Laviña R, Stefani E. Epidemiología del cáncer de mama. En: Cáncer de mama. Hernández G, Bernardello E, Pinotti J, editores. Caracas, Venezuela: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela; 1998. p.1-11.
3. Coordinación Regional de Oncología de Corpo-Salud del Estado Mérida. 2009.
4. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004;9:606-616.
5. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology V2. 2007. Disponible en: URL: <http://www.nccn.org>.
6. Applies to invasive carcinomas only. Protocol revision date: January. Based on AJCC/UICC TNM, 6ª edición. 2005
7. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application? *J Clin Oncol*. 2005;23:7350-7360.
8. Chan JK. Advances in immunohistochemistry: Impact on surgical pathology practice. *Semin Diagn Pathol*. 2000;17:170-177.
9. 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(8):2329-2334.
10. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000;406:747-752.

11. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10869-10874.
12. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: Therapeutic options. *Lancet Oncol*. 2007;8:235-244.
13. Cammarata S. Receptores Hormonales en pacientes con cáncer de mama. Departamento de Anatomía Patológica. ULA. 2008.
14. Carrero N, Betancourt L, Bérnago L, Pinto Y, Díaz F, González C, et al. Perfil clínico patológico de pacientes del servicio de patología mamaria. *Rev Venez Oncol*. 2008;20(3):186-191.
15. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Time to disease recurrence in basal-type breast cancers: Effects of tumor size and lymph node status. *Cancer*. 2009;115(21):4917-4923.
16. Bauer K. Use of ER/PR/HER2 subtypes in conjunction with the 2007 St Gallen Consensus Statement for early breast cancer. Disponible en: URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/228>.
17. Gerson R, Alban F, Villalobos A, Serrano A. Recurrence and survival rates among early breast cancer cases with triple negative immunophenotype. *Gac Méd Méx*. 2008;144 (1):27-34.
18. Burke H, Henson DE. The American Joint Committee on Cancer: Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. *Cancer*. 1993;72(10):3131-3135.
19. [No authors list]. NIH Consensus conference: Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA*. 1991;265:391-395.
20. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Local regional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5652-5657.
21. 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(8):2329-2334.
22. Arnesson LG, Smeds S, Fagerberg G. Recurrence-free survival in patients with small breast cancer. An analysis of cancers 10 mm or less detected clinically and by screening. *Eur J Surg*. 1994;160:271-276.
23. 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;109:1721-1728.
24. Holli K. Breast cancer. Duodecimal Medical Publications 2006. Disponible en: URL: <http://ebmg.wiley.com/ebmg/> Institute for Clinical Systems Improvement.
25. Health Care Guideline. Diagnosis of breast disease. Disponible en: URL: <http://www.icsi.org>.
26. Attiyeh FF, Jensen M, Huvos AG, Frachia A. Axillar's micro metastases and macro metastases in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1977;144:839-842.
27. Wilkinson EJ, Hause LL, Hoffman RG, Kuzma JF, Rothwell DJ, Donegan WL, et al. Occult axillaries lymph node metastases in invasive breast carcinoma: Characteristics of the primary tumor and significance of the metastases. *Pathol Annu*. 1982;17 Pt 2:67-91.
28. Cutler SJ, Zipin C, Asire AJ. The prognostic significance of palpable lymph nodes in cancer of the breast. *Cancer*. 1969;23:243-250.
29. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678-5685.
30. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and intensity of adjuvant chemotherapy for stage II node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med*. 1994;330:1253-1259.
31. [No authors list]. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: An overview of 61 randomized trials among 28 896 women. *N Engl J Med*. 1988;319:1681-1692.