ARTÍCULO DE REVISIÓN

Rev Venez Oncol 2019;31(3):175-183

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO. REVISIÓN DE CINCO AÑOS

MARÍA J. TAPIA, ADRIANA PESCI FELTRI, MARCO LÓPEZ TOVAR, ISABEL GARCÍA FLEURY, VINCENT GUIDA, ANDREINA FERNANDES, RICARDO BLANCH

SERVICIO DE GINECOLOGÍA, UNIDAD DE PATOLOGÍA MAMARIA, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS, LABORATORIO DE GENÉTICA MOLECULAR. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA, MPPS. CARACAS, VENEZUELA

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo molecular con características biológicas y patológicas propias, asociadas con mal pronóstico y mayor agresividad tumoral, caracterizado por una mala respuesta al tratamiento y el desarrollo de metástasis a distancia. **OBJETIVO**: Conocer las características clínico-patológicas del cáncer de mama triple negativo, a través de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y de corte transversal. **MÉTODO**: Se realizó la revisión y el análisis de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama subtipo molecular triple negativo de la Unidad de Patología Mamaria, del Servicio de Ginecología, del Hospital Universitario de Caracas, durante el período de enero 2010 a diciembre 2015. **RESULTADOS:** Dentro de la población estudiada, el promedio de edad fue de 50 años, 72 % de las pacientes fueron menopáusicas. El tipo histológico más frecuente fue el ductal infiltrante, siendo los estadios tempranos los más frecuentes, con 27,6 % de recurrencia entre los 1 y 4 años. El cáncer de mama subtipo molecular triple negativo corresponde al grupo más heterogéneo de los subtipos descritos, siendo un gran desafío para los médicos tratantes. **CONCLUSIÓN:** Con nuestros resultados se pudo evidenciar la asociación con distintos factores de riesgo y la agresividad de este subtipo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, triple negativo, factor de riesgo, supervivencia libre de enfermedad.

SUMMARY

The triple negative breast cancer is a molecular subtype with its own biological and pathological characteristics, associated with a poor prognosis and greater tumor aggressiveness, characterized by a poor response to treatment and the development of distant metastases. **OBJECTIVE**: The aim of the study was to know the clinic pathological characteristics of the triple negative breast cancer, through a retrospective, descriptive, observational and cross sectional study. **METHOD**: The review and analysis of the clinical histories of the patients with histological diagnosis of triple negative breast cancer made on the Breast Pathology Unit of the Gynecology Service of the University Hospital of Caracas, during the period from January 2010 to December 2015. **RESULTS:** Within the studied population, the average age was 50 years old, 72 % of the patients were in menopausal status. The most frequent histological type was the infiltrating ductal carcinoma, being early stages the most frequent, with 27.6 % of recurrence between 1 and 4 years. The triple negative breast cancer molecular subtype corresponds to the most heterogeneous group of described subtypes, being a great challenge for the oncologists. **CONCLUSION:** With our results, it was possible to demonstrate the association with the different risk factors and the aggressiveness of this subtype.

KEY WORDS: Cancer, breast, triple negative, risk factor, disease free survival.

Recibido: 13/03/2019 Revisado: 14/04/2019
Aceptado para publicación: 16/05/2019

Correspondencia: Dr. Marco López. Hospital Universitario de Caracas, UCV. Servicio de Ginecología, piso 4. E-mail: marcolop82@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Cada año se producen 1,38 millones de nuevos casos y 458 000 muertes por cáncer de mama, siendo este el cáncer más frecuente en las mujeres, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo; de tal manera que representa un problema de salud pública [1]. En Venezuela, representa la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina con 5 063 nuevos casos (22,88 %) y 2.063 defunciones (18,25 %) para el año 2013 [2].

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con variaciones en el perfil biológico y posterior pronóstico clínico. La información pronóstica para el paciente se basa en el análisis de marcadores biológicos en el tumor primario, incluyendo: receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y Ki67, en conjunto con la edad del diagnóstico, grado histológico y compromiso ganglionar. Sin embargo, el resultado clínico varía a pesar de tener perfiles idénticos de biomarcadores y estadios [3]. En los últimos años, se ha hecho evidente que esta diversidad es el resultado de distintas alteraciones genéticas, epigenéticas y transcriptómicas. Aunque la morfología se asocia a menudo al patrón de aberraciones moleculares en los cánceres de mama, también está claro que los tumores del mismo tipo histológico muestran un comportamiento clínico notablemente diferente [4].

Existen múltiples formas para determinar expresión génica, siendo la utilización de micro-arreglos de ADN complementario (ADNc) el método de mayor difusión [5]. Perou y col., identifican cuatro grupos que se relacionan con características diferentes de los tumores mamarios. El primer grupo corresponde a los tipos luminales, con expresión de RE; el segundo grupo corresponde a los tipos basales, con expresión de citoqueratinas 5/6; el tercer grupo incluye a los HER2+ y el cuarto, a tejido normal, siendo confirmados en estudios posteriores con mayor número de muestras [6]. Los estudios basados en estos sistemas de expresión genética han demostrado que proporcionan información útil en cuanto al subtipo molecular y muestra ser altamente coherente con la expresión genética, confiriendo los valores de pronóstico y predictivos similares [7].

En la 13ª Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de *St. Gallen*, se llegó al acuerdo que no era necesario realizar pruebas genéticas en cada paciente, porque los resultados obtenidos a nivel histopatológico eran comparables, siendo necesario el uso del diagnóstico molecular en aquellos casos de comportamiento atípico**,** definiéndose los siguientes subtipos: Luminal A (ER+ y / o PR+, Ki67 bajo y HER2-), Luminal B (ER+ y/o PR+, Ki67 alto y/o HER2+), HER2 positivo (ER-, PR- y HER2+) y triple negativo (ER-, PR-, HER2-) [8,9].

Los tumores triple negativos representan aproximadamente entre 15 %-30 % de todos los tipos de cáncer mamario, presentando un comportamiento más agresivo en comparación con los otros subtipos, de tal manera que el mal pronóstico de estos tumores requieren terapia agresiva [10]. Estos tumores ser caracterizan por presentar alto grado histológico, alto grado nuclear, con alta tasa de proliferación y mitótica. Su capacidad de formación de micro-túbulos es pobre, se observa presencia de zonas necróticas y de infiltrado linfocitario [8].

Los pacientes con subtipo molecular triple negativo tienen una mayor tasa de recurrencia temprana y metástasis a distancia al cerebro y los pulmones, además 34 % de mujeres recaen durante los primeros tres años de seguimiento[&](11). Se describe que la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama triple negativo podría ser de 75 % para todos los estadios [10].

Este subtipo muestra 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. En la población latina se ha descrito también una 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. Además, se han observado altas tasas de tumores triple negativo en mujeres jóvenes, que podría estar asociados con una mayor probabilidad de mutación en el gen *BRCA1*. Asimismo, se ha descrito una mayor incidencia de tumores triple negativo en mujeres de grupos socioeconómicos bajos [12].

En relación con esto, otros autores han encontrado iguales datos referente a la incidencia de este tipo de cáncer en edades jóvenes, así como también describen características histológicas de mal pronóstico como alto grado histológico, mayor índice mitótico, mayor tasa de positividad de p53, mayor nivel de Ki-67 y por lo tanto, mayor tasa de recaída. La presencia de las características mencionadas en una paciente destaca la necesidad de evaluar los biomarcadores para predecir mejor el pronóstico y considerar el tratamiento adecuado [13-15].

En los últimos años, el cáncer de mama triple negativo ha atraído la atención de centros terapéuticos y de asesoramiento contra el cáncer en diferentes países, debido a que se considera un agente de mal pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general, ningún tratamiento eficaz se ha desarrollado hasta ahora para este tipo de cáncer [15]. Es por ello que la presente investigación tuvo como objetivo evaluar las características epidemiológicas y clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama subtipo molecular triple negativo, de la consulta de Patología Mamaria, del Servicio de Ginecología, del Hospital Universitario de Caracas, Venezuela, en el período enero 2010 a diciembre 2015.

MÉTODO

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y de corte transversal. La población estuvo constituida por todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, que acudieron la consulta de Patología Mamaria en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas (HUC), desde enero 2010 a diciembre de 2015 y la muestra estuvo conformada por todas aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama subtipo molecular triple negativo.

Criterios de selección

Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama subtipo molecular triple negativo demostrado por técnica de inmunohistoquímica, sin discriminación del laboratorio, independientemente de la estadificación, cuyas historias clínicas contemplaron todos los datos objeto de estudio. Las pacientes fueron estadificadas según el sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Se excluyeron pacientes sin confirmación histológica para cáncer de mama, sin estudio de inmunohistoquímica, pacientes con diagnóstico de patología benigna, todas aquellas historias clínicas que no contemplaron todos los datos de interés para la investigación y pacientes masculinos.

Recolección de datos

En este estudio los datos relacionados con las características clínicas, patológicas, factores de riesgo asociados y tasa de recidivas, se recogieron retrospectivamente de las historias clínicas de las pacientes, que acudieron a la consulta de Patología Mamaria en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, en el período de estudio; para lo cual se elaboró un instrumento de recolección de datos, para su posterior análisis estadístico.

Tratamiento estadístico

Para el análisis de los datos se emplearon métodos de estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central (media aritmética) y de dispersión (desviación típica) en el caso de las variables continuas, así como análisis de frecuencias y análisis clásico de tablas de contingencia en el caso de las variables categóricas. La asociación entre factores de riesgo genético y diagnóstico pre-operacional se estimó mediante la razón de prevalencias (RPr) y la asociación entre datos histológicos preoperatorios y resultado de biopsia de ganglio centinela (BGC) se estimó mediante el estadístico τ de Goodman y Kruskal para datos nominales. Todo ello con el apoyo del programa *SPSS Statistics19*, módulo estadísticos descriptivos.

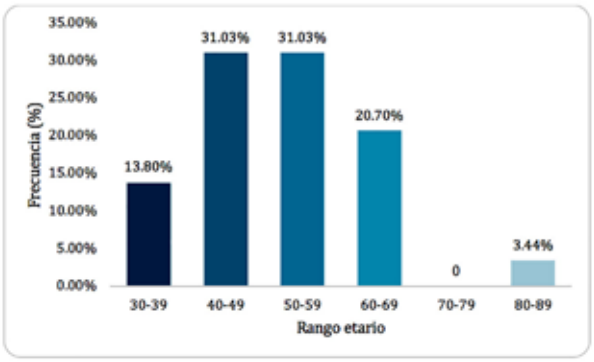

Figura 1. Distribución de las pacientes con cáncer de mama triple negativo, según el grupo etario.

RESULTADOS

Durante el período 2010 a 2015 se diagnosticaron un total de 252 casos de cáncer de mama en la consulta de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del HUC, de los cuales 29 de ellos correspondieron al subtipo molecular triple negativo, representando 11,5 % del total de la población estudiada.

Las características clínico-patológicas de dicho subtipo fueron evaluadas según la edad promedio del diagnóstico, tipo de presentación (nódulo o microcalcificaciones), tipo histológico, estadio inicial de diagnóstico y menopausia asociada. La edad promedio de las pacientes incluidas en el estudio fue de 50,4 años, el rango etario oscila entre 30 y 85 años; 3 pacientes tenían 50 años y corresponden al grupo etario diagnosticado con mayor frecuencia (Figura 1).

Los factores de riesgo no genéticos y genéticos evaluados en este estudio, se obtuvo que la edad promedio de la menarquía fue 12,6 años y la edad promedio de la menopausia 46,3 años. 72,4 % (21/29) de las pacientes eran menopáusicas, sin embargo, ninguna de las pacientes del estudio indicó haber utilizado terapia de reemplazo hormonal (TRH). La edad promedio del primer parto fue a los 22 años, 93,1 % (27/29) de las pacientes reportaron al menos un parto, los cuales oscilan entre 1 y 9 27,6 % (8/29) de las pacientes reportaron antecedentes de abortos, una de ellas con tres abortos y las 7 restantes con un aborto cada una. 31,0 % de las pacientes indicaron ser usuarias de anticonceptivos orales (ACO), en dos de ellas no se obtuvo información sobre el tiempo de exposición, mientras que en las 7 pacientes restantes el tiempo promedio de uso fue de 34 meses.

En lo que respecta a los factores de riesgo genéticos asociados, se encontró que 37,93 % (11/29) de las pacientes indicaron tener algún antecedente familiar de cáncer. 13,8 % (4/11) de las pacientes tienen antecedentes de cáncer en familiares de primer grado, asociado a un incremento de 8,7 % (RP= 1,087) en la prevalencia de carcinoma ductal infiltrante respecto a los otros tipos de cáncer identificados en la muestra. 24,1 % (7/11) de las pacientes refirieron tener antecedente familiar de segundo

grado, estando asociado a un incremento de 250 % (RP= 3,5) en la prevalencia de los otros carcinomas identificados en la muestra respecto al carcinoma ductal infiltrante. Ninguna de las pacientes indicó tener antecedentes de cáncer en familiares de tercer grado.

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante, diagnosticado en 93,1 % (27/29) de las pacientes. Una paciente (3,4 %) de 67 años de edad fue diagnosticada con carcinoma lobulillar infiltrante y otra (3,4 %) de 68 años fue diagnosticada con carcinoma ducto lobulillar infiltrante.

En 82,8 % (24/29) de los casos el hallazgo inicial por estudios de imágenes fue la presencia de nódulos, con independencia del tipo histológico de cáncer diagnosticado, mientras que en 17,2 % (5/29) de los casos el hallazgo inicial estuvo representado por microcalcificaciones, encontradas solamente en pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante.

El estadio inicial con mayor frecuencia fue IIA, presente en 31,0 % (9/29) de los casos. Le siguen el estadio inicial IIIB con 24,1 % (7/29) de los casos y el IIB con 17,2 % (5/29). Las prevalencias de los demás estadios oscilan entre 3,4 % y 10,3 %.

Se evaluó la correlación entre el resultado de BGC y las características histológicas de la biopsia preoperatoria, para de esta manera determinar si la invasión linfovascular (ILV), necrosis y grado histológico, predicen en forma individual o influyen el resultado de la BGC. Se obtuvo que la BGC se realizó a 34,5 % (10/29) de las pacientes, de las cuales 30,0 % (3/10) presentaron ILV en la biopsia preoperatoria y ninguna de ellas dio positivo en la BCG (τ = 0,05); 20,0 % (2/10) de las pacientes presentaron necrosis en la biopsia preoperatoria y ninguna de ellas dio positivo en la BGC (τ = 0,03); 80,0 % (8/10) de las pacientes presentaron grado 2 en la biopsia preoperatoria y solo una de ellas resultó positiva en la BGC (τ = 0,03), estableciéndose que ninguna de estas características tiene predicción o influyen en el resultado de la BGC.

Para conocer la tasa de recidivas locorregionales y a distancia y el tiempo promedio de aparición, se estudió la recurrencia de la enfermedad, evidenciándose que 8 pacientes (27,6 %) presentaron recidivas con un tiempo de aparición entre 1 y 4 años ($\bar{x}$ = 1,5; s = 1,1); el mayor tiempo de aparición (4 años) corresponde a una paciente con recidiva locorregional (cicatriz - axila) y a distancia (ósea). De las 21 pacientes restantes, una paciente (3,4 %) falleció; 4 pacientes (13,8 %) no registraron información y 16 pacientes (55,2 %) permanecieron en remisión. En el Cuadro 1 se muestran las recidivas registradas en el grupo de pacientes y el tiempo de aparición.

Por último, se presenta la relación entre el tratamiento neoadyuvante y adyuvante recibido con la aparición de recidivas, demostrándose que 12 pacientes (41,4 %) recibieron quimioterapia neoadyuvante y algún tipo de tratamiento adyuvante, bien sea

Cuadro 1. Recidivas registradas en el grupo de pacientes con cáncer de mama, subtipo triple negativo, en el período evaluado

Recidiva	Nº de pacientes	Años*
Cerebral	2	1
Local (cicatriz)	2	1
Local (cicatriz) y 2do primario contralateral	1	2
Locorregional (cicatriz - axila) y ósea	1	4
Ósea	1	1
Ósea/hepática	1	1
Falleció	1	.
Sin recidiva	16	.
Sin información	4	.
Total	29	

*Tiempo transcurrido hasta la aparición de la recidiva.

radioterapia y/o quimioterapia; 10 pacientes (34,5 %) recibieron solamente tratamiento adyuvante (radioterapia más quimioterapia); 1 paciente (3,4 %) no recibió quimioterapia ni radioterapia, pero se desconoce si utilizó radioterapia adyuvante y 1 paciente (3,4 %) no recibió tratamiento alguno. En cinco casos, la información correspondiente al tratamiento no estaba consignada en la historia clínica. Los valores de las RPr indican que la ausencia de tratamiento estuvo asociada a un incremento del 200 % (RPr= 3,0) en la prevalencia de recidiva vs., la aplicación de tratamiento combinado: quimioterapia neoadyuvante + tratamiento adyuvante (radioterapia más quimioterapia), y a un incremento de 233,3 % (RPr= 3,3) en la prevalencia de recidiva vs., la aplicación de tratamiento adyuvante (radioterapia más quimioterapia).

DISCUSIÓN

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo de cáncer con características biológicas y patológicas propias. Entre los subgrupos de cáncer de mama, este es particularmente temido porque se asocia con mal pronóstico [1]. Varios estudios han descrito las características clínicas y moleculares del cáncer de mama triple negativo, mostrando que a diferencia de otros subtipos de cáncer de mama, este es distinto debido a una menor supervivencia libre de enfermedad, una mayor predisposición a formar metástasis y un mal pronóstico global, todo ello asociado a una diversidad de factores que hacen que sea el grupo más heterogéneo de los subtipos moleculares [13,15].

En general, los factores de riesgo para este tipo de cáncer no están bien precisados, lo que impide estrategias de intervenciones claras y efectivas. En cuanto a la edad promedio de diagnóstico de la enfermedad en las pacientes estudiadas fue de 50 años, resultado comparable con los estudios de otros autores quienes reportan un rango de edad promedio de diagnóstico de 50 años [1,11,17]. Datos no comparables con el estudio venezolano de La Cruz y col., donde la edad promedio fue superior a los 60 años [10].

La edad promedio de la menarquía en las mujeres con cáncer de mama triple negativo en esta investigación fue de 12,6 años, coincidiendo con otros reportes a nivel internacional [18-20]. Más del 70 % de las pacientes eran menopáusicas, ninguna con TRH. Datos obtenidos en Argentina, China y Eslovenia muestran resultados similares [21-23].

En general, la nuliparidad es considerado un factor de riesgo para cáncer de mama [24], sin embargo, en este estudio más del 90 % de las mujeres con cáncer de mama subtipo molecular triple negativo refirieron al menos un parto. El embarazo temprano ha sido reconocido como un factor protector contra el cáncer de mama. Contradictoriamente, en el cáncer de mama triple negativo la gestación parece ser un factor de riesgo importante. Phipps y col., encontraron que las mujeres que tienen un mayor número de hijos (tres o más partos) tenían 1,4 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama triple negativo, sin embargo, aquellas mujeres multíparas (tres o más partos) tuvieron 22 % menos riesgo de desarrollar tumores hormonales [25]. Por lo tanto, la multiparidad está asociada con un riesgo disminuido de tumores hormonales, pero con un riesgo incrementado para el desarrollo de tumores triple negativo [26], además se ha observado que las pacientes nulíparas presentan una sobrevida global significativamente mayor que las pacientes con una historia reproductiva de ≥ 4 niños [11].

Existe una heterogeneidad significativa con respecto a la asociación del uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama triple negativo. Algunos estudios han demostrado que su uso aumenta el riesgo de cáncer de mama, aunque otros sugieren que el riesgo puede estar

limitado a un uso reciente [27]. En nuestro estudio 31,0 % de la población estudiada, manifestaron ser usuarias en algún momento de su vida de anticonceptivos orales, con un tiempo promedio de 34 meses.

Con respecto a la herencia, en este estudio se evidenció que las pacientes tenían familiares de primer grado con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama en 13 % de los casos, asociado a un incremento de 8,7 % en la prevalencia de carcinoma ductal infiltrante respecto a los otros tipos de cáncer identificados en la muestra. Alireza y col. [15] y Gado y col., [28], indican un rango de antecedentes familiares de primer grado entre 7,6 % y 24 %, indicando que más del 70 % de los casos presentaron mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

El tipo histológico predominante fue el ductal infiltrante en más del 90 % de los casos, similar a los reportado por Quirós y col., Aguilar y col., y Tan y col., [13,17,26], con más del 80 % de los casos identificados como carcinomas ductales infiltrantes. El estadio inicial IIA fue el de mayor proporción dentro de la población estudiada, seguido por los IIIB y IIB, llamando la atención la ausencia de estadios I y sólo la presencia de 1 caso estadio IV. Estos resultados son comparables con los obtenidos por otros autores a nivel internacional donde predominaron los diagnósticos en estadios iniciales, del mismo modo en sus investigaciones la presentación de cáncer de mama triple negativo en estadio IV fue muy escasa [1,14,29,30].

Con respecto a la presentación clínica y el diagnóstico por estudios de imágenes, en concordancia con los resultados publicados en otros centros [31,32], los nódulos o masas fueron las lesiones más frecuentes, en más de 80 % de los casos.

A pesar que los datos histológicos como ILV, necrosis y grado histológico no resultaron valores predictores del resultado de la BGC en este estudio, otros autores han reportado que los tumores triple negativo se asocian con tumores de mayor tamaño, de alto grado histológico y una mayor tasa de metástasis en los ganglios linfáticos axilares [1,16]. Adicionalmente, los cánceres de mama triple negativo se han relacionado con mayores índices mitóticos, mayor tasa de positividad para p53, y mayor nivel de Ki-67 en el momento del diagnóstico, destacando la necesidad de evaluar biomarcadores para predecir mejor el pronóstico y considerar el tratamiento adecuado [15].

La tasa de recidiva locorregional y a distancia de la población en estudio estuvo cerca del 30 %, con un tiempo promedio de aparición de 1,5 años, predominando las recidivas en cicatriz y axila, con un 50 % de pacientes que recibieron algún tipo de quimioterapia neoadyuvante más adyuvancia con quimioterapia y radioterapia, coincidiendo con otras reportes venezolanos, que indican un 19 % de recaídas en pacientes triple negativo, con 30 % de metástasis ósea [17].

Otros autores han determinado que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global son más cortas en estas pacientes, con 2,21 veces más probables a desarrollar recaídas, con una probabilidad de muerte 3,21 veces mayor en pacientes con tumores triple negativo, con respecto a los otros tipos de cáncer [33]. De igual forma, se ha determinado que el tipo histológico mixto y lobulillar presentan menor sobrevida libre de enfermedad, y que a mayor invasión ganglionar menor sobrevida libre de enfermedad [10].

Gracias a evidencia epidemiológica, se han determinado asociaciones socioeconómicas y demográficas con una mayor probabilidad de desarrollar cáncer triple negativo en las poblaciones más pobres y minoritarias. Por lo tanto, la agresividad biológica con pocas direcciones terapéuticas conocidas, genera disparidades en los resultados de cáncer de mama para las poblaciones vulnerables. La evidencia molecular emergente de subpoblaciones triples

negativas, ofrece un gran potencial para futuras direcciones de ensayos clínicos, los cuales deben considerar apropiadamente a las poblaciones en riesgo de subtipos agresivos de la enfermedad, a fin de abordar esta disparidad de forma más completa [34].

Podemos concluir: el cáncer de mama subtipo molecular triple negativo corresponde al grupo más heterogéneo de los subtipos descritos, siendo un gran desafío para los médicos tratantes. Se ha demostrado la gran relación de éste a diversos factores de riesgo, en los que destaca la edad promedio de diagnóstico, siendo las mujeres menopáusicas mayores de 50 años las más afectadas, así como las pacientes que han tenido al menos una para o un aborto, y las que tiene antecedentes familiares de primer y segundo grado para cáncer de mama. El tipo histológico más involucrado es el ductal infiltrante, siendo los estadios II y III los más frecuentes al momento del diagnóstico de la enfermedad, demostrando la agresividad del tumor y su necesidad de quimioterapia neoadyuvante en más del 50 % de los casos.

Importante mencionar que a pesar de que las recidivas sólo se presentaron en menos del 30 % de la población en estudio, en éstas la tasa supervivencia libre de enfermedad fue de 1,5 años siendo la afectación locorregional a cicatriz y axila las de mayor frecuencia, habiendo recibido algún tipo de tratamiento neoadyuvante y adyuvante, destacándose y demostrándose entonces el comportamiento de este subtipo.

REFERENCIAS

1. Nabi M, Ahangar A, Wahid M, Kuchay S. Clinic pathological comparison of triple negative breast cancers with non-triple negative breast cancers in a hospital in North India. Nig J Clin Pract. 2015;18(3):381-386.
2. Capote L. Resumen del cáncer en Venezuela. Rev Venez Oncol. 2015;27(4):256-268.
3. Ortiz C, Galván. Factores de riesgo reproductivo para cáncer de mama en pacientes atendidas en un hospital urbano de segundo nivel. Ginecol Obstet Mex. 2007;7(1):11-16.
4. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2013;30(4):649-656.
5. Pinsky L, Culver J, Hull J, Levy-Lahad E, Daly M, Burke W. Why should primary care physicians know about breast cancer genetics? West J Med. 2001;175(3):168-173.
6. Perou C, Surlie T, Eisen M, van de Rijn M, Jeffreyk S, Rees C, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406:747-752.
7. Singletary E. Rating the risk factors for breast cancer. Ann Surg. 2003;237(4):474-482.
8. Untch M, Gerber B, Harbeck N, Jackisch C, Marschner N, Möbus V, et al. 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013: Primary therapy of early breast cancer evidence, controversies, consensus - opinion of a German Team of experts (Zurich 2013). Breast Care. 2013;8(3):221-229.
9. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol. 2014;5(3):412-424.
10. Falck A, Fernö M, Bendahl P, Rydén L. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases-aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumor's: Results from a prospective randomized trial. BMC Cancer. 2013;13:558.
11. Imigo F, Mansilla E, Delama I, Poblete M, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama. Cuad Cir. 2011;25:67-74.
12. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: Toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. Breast Cancer Res. 2008;10(4):R65.
13. Quirós J, Jiménez Y, Jiménez E, Monge M, Salazar L. Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria: Incidencia y características clínico-patológicas. Acta Méd Costarric. 2010;52(2):90-95.
14. Bülent Y, Evren F, Feyyaz Ö, Orhan S, Halil K, Fazıl A. Clinic pathological characteristics of triple-negative breast cancers in the Northeast Region of Turkey. Balkan Med J. 2014;31(2):126-131.
15. Alireza A, Mehrnoosh E. Pathological characteristics

of triple-negative breast cancer at main referral teaching hospital, April 2014 to April 2015, Tehran, Iran. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2016;10(4):200-205.

16. La Cruz J, Márquez M, López F, Borges R, Valero J, Valero O. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Rev Venez Oncol. 2012;24(2):98-106.
17. Aguilar D, Carmona P, Saldivia 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.
18. Ambrosone C, Zirpoli G, Hong C, Yao S, Troester M, Bandera E, et al. Important role of menarche in development of estrogen receptor-negative breast cancer in African American women. J Natl Cancer Inst. 2015;107(9). doi: 10.1093/jnci/djv172.
19. Dolle J, Daling J, White E, Brinton L, Doody D, Porter P, et al. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(4):1157-1165.
20. Brouckaert O, Rudolph A, Laenen A, Keeman R, Bolla M, Wang Q, et al. Reproductive profiles and risk of breast cancer subtypes: A multi-center case-only study. Breast Cancer Res. 2017;19(1):119.
21. Frontini O, Bevacqua U, Arias C, Gon C, Sanchotena V, Carrasco M, et al. Cáncer de mama triple negativo: Evaluación de características clínico-patológicas y factores pronósticos. Rev Argentina Mastol. 2017;36(130):73-86.
22. Ovcaricek T, Frkovic S, Matos E, Mozina B, Borstnar S. Triple negative breast cancer-prognostic factors and survival. Radiol Oncol. 2011;45(1):46-52.
23. Yuan N, Meng M, Liu C, Feng L, Hou L, Ning Q, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of triple-negative breast cancer patients. Mol Clin Oncol. 2014; 2(2):245-251.
24. Ajay A, Radhakrishna P. Clinical pathological and epidemiological study of triple negative breast cancer. Int J Res Med Sci. 2017;5(6):2657-2661.
25. Phipps A, Chlebowski R, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller L, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2011;103(6):470-477.
26. Tan GH, Taib NA, Choo WY, Teo SH, Yip CH. Clinical characteristics of triple-negative breast cancer: Experience in an Asian developing country. Asian Pac J Cancer Prev. 2009;10(3):395-398.
27. Nafissi N, Faraji M, Hosseini M, Shojaee L, Ziaei F, Esmaiel M, et al. Relationships between reproductive risk factors for breast cancer and tumor molecular subtypes. Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(7):1767-1770.
28. Gado N, Ibrahim D, Atef D, Kanaan A. Clinical characteristics of triple negative breast cancer in Egyptian woman: Hospital-based experience. Int J Cancer Ther Oncol. 2016;4(2):426.
29. Sarin R, Khandrika L, Hanitha R, Avula A, Batra M, Kaul S, et al. Epidemiological and survival analysis of triple-negative breast cancer cases in a retrospective multicenter study. Indian J Cancer. 2016;53(3):353-359.
30. Wani S, Shah S, Lone M, Sofi M, Najmi A, Teli M, et al. Incidence and clinical profile of triple negative breast cancer in Kashmir. JMSCR. 2017;5(4):20746-20749.
31. Krizmanich-Conniff K, Paramagul C, Patterson S, Helvie M, Roubidoux M, Myles J, et al. Triple receptor negative breast cancer: Imaging and clinical characteristics. Am J Roentgenol AJR. 2012;199(2):458-464.
32. Gao B, Zhang H, Zhang S-D, Cheng X-Y, Zheng S-M, Sun Y-H, et al. Mammographic and clinic pathological features of triple-negative breast cancer. Br J Radiol. 2014;87(1039):20130496
33. Badve S, Dabbs D, Schnitt SJ, Baehner F, Decker T, Eusebi V, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: A critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. Mod Pathol. 2011;24(2):157-167.
34. Hyslop T, Michael Y, Avery T, Rui H. Population and target considerations for triple-negative breast cancer clinical trials. Biomark Med. 2013;7(1):11-21.