

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**DESENLACES CLÍNICOS EN PACIENTES TRATADAS POR CÁNCER DE MAMA SUBTIPO
TRIPLE NEGATIVO, HOSPITAL UNIVERSITARIO MAYOR MÉDERI, 2014-2018**

REALIZADO POR:

**Paula Alejandra Vega Hernández
Residente Ginecología y Obstetricia**

TUTORES

**Dr. Jairo de la Peña - Mastólogo
Dra Ana Maria Pedraza – Epidemióloga**



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Bogotá. Colombia. 2020

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Desenlaces clínicos en pacientes tratadas por cáncer de mama subtipo triple negativo, Hospital Universitario Mayor Méderi, 2014 hasta la actualidad

Instituciones participantes: Hospital Universitario Mayor Mederi – Universidad del Rosario

Tipo de investigación: Estudio descriptivo de una cohorte de mujeres con cáncer de mama subtipo triple negativo que consultaron al Hospital Universitario Mayor Méderi en el periodo comprendido entre 2014- 2018.

Investigador principal: Paula Alejandra Vega Hernández

Investigadores asociados: Dr Jairo de la Peña, Dr Ricardo Monroy

Asesor clínico o temático: Dr Jairo de la Peña

Asesor metodológico: Dra Ana Maria Pedraza

Tabla de Contenido

1. Introducción	5
1.1. <i>Planteamiento del problema</i>	5
1.2. <i>Justificación</i>	5
2. Marco Teórico	7
3. Pregunta de investigación	14
4. Objetivos	15
4.1. <i>Objetivo general</i>	15
4.2. <i>Objetivos específicos</i>	15
5. Metodología	15
5.1. <i>Tipo y diseño de estudio:</i>	15
5.2. <i>Población</i>	16
5.3. <i>Tamaño de muestra</i>	16
5.4. <i>Criterios de selección</i>	16
5.4.1. <i>Criterios de inclusión</i>	16
5.6. <i>Plan de análisis</i>	19
5.7. <i>Proceso de recolección de la información</i>	20
5.8 <i>Sesgos</i>	20
6. Aspectos éticos	21
7. Administración del proyecto	22
8. Resultados	22
9. Discusión	23
REFERENCIAS	37

Resumen

Introducción: El cáncer de mama triple negativo es definido como un subtipo tumoral caracterizado por la falta de expresión de receptores hormonales para estrógenos y progesterona, y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), sean considerado de conducta biológica agresiva con mayores tasas de metástasis a distancia y visceral. El objetivo del estudio fue describir los desenlaces de las pacientes con cáncer de mama triple negativo de acuerdo al tratamiento y estadio en el momento del diagnóstico en población atendida Méderi.

Metodología: Estudio descriptivo de una cohorte de mujeres con cáncer de mama subtipo triple negativo atendidas en el Hospital Universitario Mayor –Méderi entre 2014-2018.

Resultados: Se estudiaron 28 pacientes. La proporción de casos para la población en estudio fue de 7.4% de todos los casos de cáncer de mama, la edad promedio fue de 69 años. 71% eran multíparas y 85% menopausicas. El 71% presentaron tumores infiltrantes y el estadio clínico más frecuente fue el IIIB; el desenlace de mortalidad se presentó en 7.1% (dos casos), y el 71% de las pacientes tuvieron como desenlace periodo libre de enfermedad.

Conclusión: Las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo del servicio de Mastología del HUM presentaron características clínico patológicas similares a las reportadas en la literatura, el riesgo de progresión y recaída está dado por el tipo de tumor y de infiltración tumoral, así como la respuesta patológica completa.

Palabras claves: Triple negativo, Desenlaces, Progresión, Neoadyuvancia

1. Introducción

1.1. Planteamiento del problema

El cáncer de mama que se define como, un conjunto de enfermedades caracterizadas por la proliferación de diferentes estirpes celulares que pierden la capacidad de presentar durante su ciclo de vida muerte celular programada, con persistencia además de su ciclo vital y capacidad de proliferación y crecimiento sin control (1). El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en las mujeres de todo el mundo, ocupando el quinto puesto de mortalidad por cáncer (2). En Colombia según estadísticas brindadas por el Instituto Nacional de Cancerología, el número de nuevos casos en el periodo 2015-2016 fue de 7.627 a 8.686 y 2.226 muertes, lo que representa una tasa del 12,8 por casos por 100.000 mujeres (3).

Actualmente, los tumores de mama triple negativos son reconocidos como el tipo de cáncer con mayor reto clínico y diagnóstico; definidos, como un subtipo tumoral caracterizado por la ausencia o falta de expresión de receptores hormonales para estrógenos y progesterona, así como la ausencia del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)(4). Caracterizados por conducta biológica agresiva, mayores tasas de metástasis a distancia, mayores tasas de recurrencia temprana y mayor riesgo de mortalidad general. Además por su gran heterogeneidad en presentación clínica, existe diferencias demográficas y poblacionales que hacen que la enfermedad se presente en una variedad especial de pacientes que para nuestro estudio son importantes de caracterizar (4,5).

De esta forma la caracterización de los factores de riesgo asociados a la enfermedad son fundamentales para la toma de decisiones tanto de conductas médico-quirúrgicas como del diagnóstico clínico temprano, relacionados con los desenlaces clínicos de las pacientes. Es por esto que la introducción de características en las mujeres con cáncer de mama triple negativo, que son sometidas a tratamiento y seguimiento permiten un acercamiento a la respuesta clínica inter-individual y con esto un abordaje estadístico de los eventos, riesgos y características relacionadas con la respuesta clínica, con el fin de

brindar aportes para nuevas estructuras de tratamiento y mejores desenlaces a corto y largo plazo.

1.2. Justificación

El cáncer de mama, se considera en la actualidad, la segunda causa de muerte en mujeres por cáncer en todo el mundo, siendo esta la primera causa por muerte en mujeres entre los 40 y 55 años de edad, de estos el cáncer de mama triple negativo es cerca del 15% (1). Datos estadísticos muestran una tasa de nuevos casos de cáncer de mama registrada desde el año 1999 hasta 2015 en Estados Unidos de 130 casos por 100.000, con una tendencia de presentación clínica sostenida en cada año y con una tasa de mortalidad de 37 muertes por 100.000 en 1999 a 23 por 100.000 en el 2015 (2). Dichas tasas dependen de diferentes factores de riesgo y características moleculares de cada subtipo de tumor, así como del estadio en el momento del diagnóstico, tratamiento y de respuesta clínica (6)

El cáncer de mama subtipo triple negativo se caracteriza por presentar receptores tumorales negativos (HERB 2, Estrógenos, Progesterona)(7), es decir sin expresión de marcadores específicos que lleven a una terapia diana directa, lo que dificulta la instauración de una terapia blanco estándar. Así mismo, su incidencia ha aumentado en la población latina y en mujeres jóvenes pre-menopáusicas; siendo esta una enfermedad de alto impacto en salud pública (4). En nuestra población no existen estudios de las características demográficas y de los factores asociados a los desenlaces clínicos de la enfermedad; por tal razón, es importante conocer el comportamiento de los antecedentes gineco-obstetricos, factores sociales en el desarrollo de la enfermedad, tipo tumoral, estadio y tipos de tratamiento que habitualmente se instauran y su relación con la sobrevida de las mujeres.

2. Marco Teórico

El cáncer de mama es la segunda causa de mortalidad en mujeres en el mundo, y la primera en mujeres entre los 40 y 55 años de edad, con una incidencia mundial aproximada de 2,1 millones de casos diagnosticados para el 2018.(8) El cáncer de mama triple negativo representa del 10% al 17% (4)(9) de todos los subtipos de cáncer en el mundo, con una incidencia en presentación variable de acuerdo a las características demográficas de cada región. En América latina las tasas de incidencia del cáncer de mama globalmente son de 21,3% al 27,0% (mayor tasa registrada en Brasil) (4) y en Colombia es la segunda causa de muerte después del cáncer de cuello uterino. Según estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología, se registran 637 casos nuevos de cáncer de mama cada año, lo cual representa el 19.2% de los casos registrados en la población. (2) Con un aumento exponencial en su diagnóstico por la implementación de la mamografía en pruebas de detección temprana y tamización. (8)

El subtipo de cáncer triple negativo (CMTN), carente de la expresión de receptores de estrógenos, progesterona y HER2 -, tiene características que lo definen como un subtipo de tumor de comportamiento agresivo, con riesgo de metástasis de 2,5 veces más, (4) comparados con otros subtipos de cáncer. Es este tipo histológico y en su clasificación inmunohistoquímica, las metástasis viscerales son frecuentes lo que le confiere un menor pronóstico de supervivencia, con una mediana de 4,2 años de sobrevida (10). Además, sus características histológicas confieren un reto en el tratamiento al no tener una terapia blanco específica.

Subtipos tumorales en cáncer de mama

Existen múltiples marcadores de inmunohistoquímica que permiten identificar los tipos tumorales en cáncer de mama, siendo estos fundamentales para la implementación de tratamientos dirigidos, además de permitir el conocimiento de desenlaces clínicos como la recurrencia tumoral (11). La expresión de receptores hormonales y del factor de crecimiento epidérmico son los pilares en la clasificación y las características moleculares son las que determinan el subtipo tumoral, siendo estos los subtipo, Luminal A, Luminal B (con o sin expresión de HER2), HER2 y triple negativo (12). El subtipo Luminal A corresponde del 30

– 40% de los tumores infiltrantes, se caracteriza por las mutaciones de genes específicos como PIK3CA, MAP3KI los cuales están involucrados en la supervivencia celular e inducción de factores angiogénicos (10), expresión de receptores hormonales y ausencia de factor de crecimiento epidérmico y baja expresión de KI67, el riesgo de recurrencia loco – regional es del 0.8 – 8%, asociados a un pronóstico favorable. En cuanto al Luminal B con HER2 negativo representa del 20 – 30% de los tumores infiltrantes con expresión de progesterona menor del 20% con alto riesgo de recurrencia entre el 1.5 -8.7% mayor a los 5 años posteriores al diagnóstico (12). El tipo HER2 es aquel tipo tumoral que expresa solo este receptor, sin expresión de receptores hormonales representa del 12 al 20% de los tumores infiltrantes, con mutaciones de TP 53, con mejor respuesta al tratamiento después del advenimiento de la terapia con trastuzumab, pero con un riesgo de recaída variable entre 1.7 – 9.4% (12,13).

Subtipos de tumores triple negativos

El CMTN, representa del 15 – 20% de todos los tumores infiltrantes, suelen ser de un tipo histológico de alto grado, con predominio de carcinomas ductales que a la visualización microscópica muestran: recuento mitótico elevado, contenido estromal escaso, células con apoptosis múltiple, infiltrados linfocitarios estromales, así como, necrosis geográfica (14), pueden observarse además características metaplásicas, medulares y apocrinas(15). Por otro lado, las características por ausencia o expresión de diversas vías de señalización al igual que los factores moleculares, permiten identificar y clasificar a los tipos tumorales. Estos son representados como subtipos, Basal like (BL1 – BL2), Inmunomodulador (IM), Mesenquimal (M), Mesenquimal Stem Cell-Like (MSL) y receptores luminales de andrógenos (LAR) con una heterogeneidad molecular variable en este tipo de tumor; (7) el subtipo principal estudiado e identificado en CMTN es el subtipo denominada Basal-like 1 demostrado en un 70-80% de los carcinomas ductales invasivos, además con altos índices de proliferación KI67 (16), este se caracteriza por la ausencia o expresión a la baja de receptores estrogénicos, HER2 y de genes expresados en células basales y mioepiteliales del tejido mamario normal, lo que demuestra que este tipo tumoral posee genes de receptores hormonales subexpresados, grupos de genes de proliferación celular altamente expresados, así como mutaciones moleculares que generan inestabilidad genómica como disfunción en la capacidad de reparación de daños en el ADN celular. Entre estos se encuentran:

- Receptor de factor de crecimiento epidérmico 1
- Citoqueratinas de alto peso molecular (5, 14 y 17)
- Vimentina, P cadherina, fascina, caveolina 1 y 2
- SMA (mioepitelial) p63, c-Kit, Mutación de p53
- Inactivación de Rb (14)

El patrón molecular encontrado en los BL2 es similar es su expresión, los subtipo inmunomodularos (IM) se caracterizan por presentar cambios medulares con infiltrados linfocíticos, los mesenquimales (M y MSL) se expresan en carcinomas metaplásicos y los LAR se expresan como carcinomas con diferenciación apocrina y genes de citoqueratina luminal que les confiere una buena respuesta a la terapia hormonal. (12)

Se han identificado además en los carcinomas triple negativo, subtipos con características de otros tipos tumorales mamarios, entre ellos se ha encontrado el subtipo Claudin-Low el cual se identifica por la ausencia de diferenciación de marcadores celulares luminales; esto demuestra la gran variación y heterogeneidad clínica del CMTN que ha permitido dilucidar nuevos protocolos de tratamiento, (15) pero que por la diversidad genética y molecular identificada su respuesta clínica se encuentra aún es estudio. (Tabla 1) (14).

Tabla 1. Subtipos moleculares. Lehmann et al. (14)

Basal-Like 1
Basal-Like 2
Mesenquimal (M) claudin- low
Mesenquimal Stem Cell-Like (MSL) claudin-low
Inmunomodulador (IM)
Receptor Luminal de Andrógenos (LAR)

Características clínicas de los tumores triple negativo

Son diversos los factores de riesgo y las características inter-individuales asociadas al CMTN, entre estos se encuentran: las variables demográficas; en donde se ha demostrado una mayor incidencia de este subtipo tumoral en raza negra e hispana; la edad de presentación

suele ser en mujeres jóvenes pre-menopáusicas(17), y puede estar asociado a mutaciones del gen BRCA, (4) entre otras variables que se encuentran en la tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas y moleculares de paciente con Ca de mama Triple negativo

Clínica y Patológica	Molecular
Mujeres jóvenes pre-menopáusicas	Subtipo más común Basal-Like
Mujeres Afro-descendientes e Hispana	Mutación BRCA (defectos en la reparación de ADN)
Histología de Alto grado	Mutaciones somáticas de P53
Tumor infiltrante linfocítico	Activación de la vía PI3K
Mutación de la línea germinal BRCA	Receptores de andrógenos positivos
Menor tiempo en presentar Recaída	
Alto riesgo de metástasis Viscerales	

Fuente: Zaharia M, Gómez H, Peru Med Exp Salud Publica Revisión R, Lima A. CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: UNA ENFERMEDAD DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Existen además otros factores de riesgo involucrados con los desenlaces clínicos dados por mayor riesgo de mortalidad, recaída y menor tiempo libre de enfermedad, entre los que se encuentran la presencia de comorbilidades como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes y obesidad que disminuyen las tasas de supervivencia una vez se establece el diagnóstico independientemente al estadio clínico, así como la oportunidad de ingresar a programas de prevención e inicio temprano y óptimo de los tratamientos actuales. (17)

Asociación con BRCA1

Como es conocido el cáncer de mama asociado a agregación genética en línea germinal e historia familiar son aquellos con características dadas por la mutación en el gen BRCA, que al igual que los tumores basal like triple negativos presentan patrones de diferenciación basaloides y mioepiteliales de alto grado con mutaciones como TP53, inestabilidad genómica y compromiso en la reparación del ADN (18). Estas características les confiere a estos dos tipos tumorales similitud para el uso de tratamientos específicos, pero también cambios en el pronóstico y supervivencia (15).

Diagnóstico

El diagnóstico específico de cada subtipo tumoral está dado por la evaluación inmunohistoquímica inicial de la expresión o la ausencia de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) así como la ausencia de HER2, este análisis se realiza por medio de métodos moleculares y de coloraciones que permiten identificar alteraciones en el tejido. Además la evaluación histopatológica hace parte fundamental para correlacionar las características típicas de las células en este tipo tumoral como los son el grado nuclear, la división mitótica, la proporción núcleo – citoplasma y la expresión genética de mutaciones específicas (19). Ahora son diferentes los métodos utilizados para la descripción de los mismos de acuerdo a las guías de la *American Society of Clinical Oncology* y *College of American Pathologist*; ER/PGR y HERB2 negativo por inmunohistoquímica con un corte de expresión menor del 1% y HERB2 inmunohistoquímica de 0 a +1 o hibridación in situ < 2.0. (10).

Actualmente además del estudio inmunohistoquímico se cuenta con test de cáncer hereditario myRisk que permite la evaluación de múltiples genes que aumentan el riesgo de herencia en línea germinal de cáncer, para el cáncer de mama triple negativo es una herramienta fundamental ya que la su asociación fuerte con mutaciones en BRCA le confiere un valor de patogenicidad diferente a otros subtipos tumorales (20).

Por otro la evaluación clínica e imagenológica es fundamental, ya que existen características propias del tumor que confieren un valor diagnóstico de sospecha, cambios como lesiones sólidas, heterogéneas unilaterales, con calcificaciones y en ocasiones acompañadas de ganglios axilares hacen diagnósticos diferenciales (4) además se han descritos cambios mamográficos entre un examen y el que se realiza en un segundo tiempo de seguimiento, denominado las imágenes del intervalo, esto debido al gran crecimiento tumoral en un periodo de tiempo corto, que no se ve en una imagen previa (7).

Tratamiento

El tratamiento y manejo del cáncer triple negativo es un verdadero reto clínico ya que existe heterogeneidad entre los diferentes subtipos relacionados con cambios genómicos y expresividad molecular, es por ello que cada característica personal de la enfermedad debe dirigir la base del tratamiento. (15) Se ha demostrado por estudios de seguimiento a corto y

largo plazo que las tasas de recurrencia después del tratamiento son mayores en los primeros tres años, de lo cual se ha concluido la dificultad en la instauración de terapias convencionales y oportunas (5,15). De acuerdo a lo anterior la falta de objetivos moleculares específicos (ya en estudio), la quimioterapia sistémica es considerada como el tratamiento de elección que ha demostrado mayores tasas de respuesta patológica completa.

A través de ensayos clínicos con líneas celulares y en el advenimiento de las terapias dirigidas a cambios genómicos como los inhibidores de la PARP, se han propuesto por medio de grupos de trabajo, instaurar modalidades terapéuticas dirigidas a componentes de las cascadas de activación molecular, para la expresión final del cáncer de mama triple negativo, con el fin de obtener mejores resultados clínicos asociados, además a terapias conservadoras o convencionales aplicadas para el cáncer de mama general, (15) entre las cuales se encuentran cirugía conservadora, ampliada, radioterapia, quimioterapia, quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, actualmente utilizadas y que han demostrado variabilidad en la respuesta clínica. (5)

En la actualidad el tratamiento sistémico y dirigido para las pacientes con CMTN que ha demostrado mejores respuestas clínicas es la quimioterapia con antraciclinas y taxanos y en los últimos años se añade las sales de platino principalmente en tumores que presentan mutaciones BRCA 1/2. (4) De esta forma la terapia neoadyuvante se ha instaurado en pacientes con tumores localmente avanzados y la terapia adyuvante según características propias de las pacientes.

En cuanto a la terapia neoadyuvante la cual es aplicable a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (T3) que no se consideren operables o en quienes no se pueda realizar una terapia conservadora en el momento del diagnóstico (15), se ha demostrado que genera una respuesta inicial adecuada, sin embargo con un riesgo mayor de recaídas a cinco años comparado con otros subtipos tumorales, siendo esta la terapia estándar de oro para su tratamiento (21). La base fundamental de la misma está dada por el manejo de agentes quimioterapéuticos los cuales se aplican antes de la terapia quirúrgica, con el fin de disminuir el tamaño tumoral para lograr mayores tasas de cirugía conservadora con mejores resultados estéticos y funcionales; además se ha demostrado que el manejo inicial con quimioterapia neoadyuvante puede guiar la respuesta inicial y sensibilidad a los agentes quimioterapéuticos

y de allí predecir riesgo de recurrencia posterior (5). La terapia AC (antraciclina/ciclofosfamida) implementada por 4 semanas seguida por paclitaxel por 12 semanas (reduce la recurrencia en un 17%) se ha establecido como una terapia con alta eficacia, sin embargo con casos ya reportados de resistencia (22). En cuanto a las tasas de respuesta patológica completa mejoran hasta en un 61% con el uso adicional de platinos y aún en estudio de fase II y III en terapias dirigidas como Bevacizumab (21). Ahora la quimioterapia adyuvante se plantea como el tratamiento que reduce las tasas de metástasis y la actividad de recidiva tumoral, siendo las antraciclina el fármaco de elección seguido por platinos y taxanos, todavía en estudio en la enfermedad metastásica.

Por otro lado como nuevos agentes de tratamiento en estudio actual de fase III, la terapia antiangiogénica dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab) asociado a la terapia de taxanos y antraciclina han demostrado aumento de la supervivencia libre de enfermedad. Por otro lado los inhibidores de la PARP involucrados en la reparación del ADN hacen parte de los fármacos terapéuticos en investigación en especial para aquellos tumores relacionados con mutaciones BRCA 1, 2 y CMTN (21). De esta forma y gracias al advenimiento de estudios moleculares son diversos los blancos terapéuticos en estudio lo cuales muestran perfiles de seguridad aceptables para el inicio de nuevas terapias. (7)

Tabla 3. Estrategias de tratamiento

Table 3 – Therapeutic strategies in investigation for triple-negative breast cancer.	
Targeting aberrant DNA repair	Platinum agents PARP inhibitors (AZD2281; BSI-201) Trabectedin (DNA transcription inhibitor)
Antiangiogenesis	Bevacizumab Sunitinib
EGFR targeting	Cetuximab Erlotinib
Epigenetic modifications	Trichostatin A Butyrate Vorinostat
Src inhibitor PI3K/Akt pathway	Dasatinib mTOR inhibitors (Everolimus)

Pronóstico

Se ha demostrado a través de estudios observacionales que las mujeres con diagnóstico de CMTN, han presentado mayor riesgo de recidiva a distancia después de 3 años del diagnóstico, con una mortalidad aproximada a los 5 años (19). Existe además factores relacionados como las metástasis denominadas de “origen desconocido” y vías de diseminación variable como linfática y venosa que se asocian aún más con un desenlace fatal en estas pacientes. (23)

En cuanto al riesgo de recurrencia tanto regional como de metástasis a distancia se han planteado diferentes características propias de las pacientes y del tumor como factores para la presentación de las mismas, posterior al tratamiento óptimo según los protocolos antes descritos. Entre estos factores se encuentran la edad; se ha demostrado que la respuesta clínica posterior a la radioterapia es mejor en pacientes jóvenes que aquellas pacientes mayores de 40 años, los márgenes quirúrgicos positivos generan un riesgo de recurrencia de dos veces comparado con márgenes negativos, así como el componente intraductal extenso y aquellos tumores triple negativos mayores de 5 cm que después de la mastectomía no reciben radioterapia, que han presentado invasión linfovascular y ganglios positivos (12).

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los desenlaces clínicos posteriores al tratamiento médico o quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama triple negativo atendidas en el Hospital Universitario Mayor Méderi entre el 2014 y 2018?

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Describir los desenlaces de las pacientes con cáncer de mama triple negativo de acuerdo al tratamiento y estadio en el momento del diagnóstico, que fueron atendidas en el Hospital Universitario Mayor Méderi en el periodo 2014-2018.

4.2. Objetivos específicos

- Describir las características histológicas mediante revisión de las patologías de las pacientes con Cáncer de mama triple negativo de la muestra
- Determinar la prevalencia de cáncer de mama triple negativo en las pacientes con cáncer de mama de la muestra del estudio.
- Describir los tipos de tratamientos utilizados en las pacientes con cáncer de mama triple negativo.
- Estimar la tasa de supervivencia (1, 3 y 5 años) en las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

5. Metodología

5.1. Tipo y diseño de estudio:

Estudio descriptivo de una cohorte de mujeres con cáncer de mama subtipo triple negativo que consultaron al Hospital Universitario Mayor Méderi en el periodo comprendido entre 2014- 2018.

5.2. Población

La población objeto de estudio fue constituida por mujeres que consultaron al servicio de cirugía de mama en el Hospital Mayor Méderi con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo en el periodo comprendido entre 2014 – 2018

Muestreo: Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia, incluyendo a todas las participantes que cumplan los criterios en el periodo de 2014 a 2018

5.3. Tamaño de muestra

Tamaño de muestra: Debido a la naturaleza descriptiva del estudio, no se calculó un tamaño muestra y se incluyeron todas las participantes que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de estudio

5.4. Criterios de selección

5.4.1. Criterios de inclusión

Paciente mujeres con diagnóstico de cáncer de mama con caracterización histológica triple negativo atendidas en el servicio de cirugía de mama del Hospital Mayor Méderi entre enero de 2014 y diciembre de 2018

5.4.2 Criterios de exclusión

Sin criterios de exclusión

5.5. Variables de estudio

Tabla 4. Definición de variables del estudio

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
DEMOGRÁFICAS				
Edad al diagnóstico	Edad de la paciente en el momento que presentó el diagnóstico	Cuantitativa	Razón	Número de Años
ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS				
Paridad	Número de partos previos	Cualitativa	Ordinal	Nulípara (0); Primípara (1); Múltipara (>2)
Lactancia	Antecedente de lactancia materna	Cualitativa	Cualitativa nominal	0: Si 1: No
Menopausia	Ausencia de menstruación en el último año, no inducida	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No
Patologías Ginecológicas	Enfermedades del tracto genital femenino	Cualitativo	Nominal	0: Vulvovaginitis 1: Enfermedad pélvica inflamatoria 2: Hemorragia Uterina anormal 3: Otras 9: Ninguna
Edad de la menarquia	Edad en la que iniciaron los ciclos menstruales	Cuantitativo	Discreto	Años
Síntomas de mastodinia, telorrea o Presencia de induraciones	Síntomas de mastodinia, telorrea o presencia de induraciones Asociado a patología de mama	Cualitativo	Nominal	0: Si 1: No
Estudios previos de patología de mama	Imágenes diagnósticas, biopsias	Cualitativo	Nominal	0: Si 1: No
Resultados estudios patología de mama	Resultado descrito según el estudio realizado	Cualitativo	Nominal	0: Benigno 1: Maligno
BIRADS	Clasificación de hallazgos ecográficos y en mamografía en el momento del diagnóstico	Cualitativo	Nominal	1: 1 2: 2 3: 3 4: 4 5: 4 A 6: 4 B 7: 4 C 8: 5 10: 6

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
ANTECEDENTES FAMILIARES				
Familiares con antecedentes de Cáncer de mama	Casos de familiares en primer Grado	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No
Tipo histológico del cáncer de mama familiar	Triple Negativo	Cualitativo	Nominal	0: Si 1: No
PATOLOGÍCAS				
Fecha del Diagnóstico	Día, mes y año en el que se diagnosticó el cáncer de seno	Cuantitativa	Fecha	Día/Mes/Año
Estadio del cáncer en momento del Diagnostico	Grado de compromiso Tumoral	Cualitativa	Cualitativa Ordinal	1: I; 2: IIA; 3: IIB; 4: IIIA; 5: IIIB; 6: IIIC; 7: IV
Ki 67 marcados	Expresión de marcador tumoral	Cualitativo	Ordinal	0: 0% sano 1: 1-2%: benigno 2: 3-15%: Intermedio 3: >15% agresivo 4: 30% Crecimiento rápido 5: 70%: Propagación a ganglios
Tipo de mutación dinámica en el tejido	Expresión de mutaciones genéticas en el tejido	Cualitativo	Nominal	0: P53 1: C – Kit 2: BRCA 99: Ninguno
TRATAMIENTO				
Quimioterapia Neoadyuvante	Tratamiento previo a cirugía definitiva	Cualitativo	Nominal	0: Si 1: No
Número de ciclos de Quimioterapia Neoadyuvante	Tratamiento previo a cirugía definitiva	Cuantitativa	discreta	Número de ciclos
Fecha de Quimioterapia Neoadyuvante	Fecha inicio del tratamiento	Cuantitativa	continua	Día/Mes/Año
Tipo de primera intervención quirúrgica realizada	Tratamiento quirúrgico	Cualitativo	Nominal	0: Mastectomía total 1: Mastectomía parcia 2: Linfadenectomía 3. Ganglio centinela
Fecha de cirugía	Fecha del tratamiento	Cuantitativo	Fecha	Día/Mes/Año

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Quimioterapia Adyuvante POP	Tratamiento médico posterior o no a cirugía	Cualitativo	Nominal	0: Si 1: No
Fecha de Quimioterapia POP	Fecha del tratamiento	Cuantitativo	Fecha	Día/Mes/Año
Radioterapia	Tratamiento médico posterior o no a cirugía	Cualitativo	Nominal	0: Si 1: No
Fecha de Radioterapia	Fecha del tratamiento	Cuantitativa	Fecha	Día/Mes/Año
Ciclos de RxTx	Tratamiento posterior a cirugía definitiva	Cuantitativa	Ordinal	número
SEGUIMIENTO				
Seguimiento a 1 año	Evolución clínica al año del diagnóstico	Cualitativo	Ordinal	0: Libre de enfermedad; 1: Recaída; 2: Muerte
Tratamiento adicional al año	Descripción de nuevas intervenciones durante la evolución	Cualitativo	Nominal	0: Cirugía; 1:Quimoterápia; 2:Radioterapia
Seguimiento a los 3 años	Evolución clínica a los 3 años del diagnóstico	Cualitativo	Ordinal	0: Libre de enfermedad; 1: Recaída; 2: Muerte
Tratamiento adicional a los 3 años	Descripción de nuevas intervenciones durante la evolución	Cualitativo	Nominal	0: Cirugía; 1:Quimoterápia; 2:Radioterapia
Seguimiento a los 5 años	Evolución clínica al año del diagnóstico	Cualitativo	Ordinal	0: Libre de enfermedad; 1: Recaída; 2: Muerte
Tratamiento adicional los 5 años	Descripción de nuevas intervenciones durante la evolución	Cualitativo	Nominal	0: Cirugía; 1:Quimoterápia; 2:Radioterapia

5.6. Plan de análisis

Se describió el número de paciente, sus características demográficas, antecedente familiares, estadio en el momento del diagnóstico, tipo de tratamiento y evolución a 1-3-5 años. Se utilizaron frecuencias y porcentajes, en el caso de variables cualitativas, y

medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (Rango intercuartílico), en el caso de variables cuantitativas.

Se calculó la mediana de tiempo hasta la recaída y se utilizó el diagrama de Kaplan-Meier para presentar el tiempo hasta la recaída en todas las pacientes y estratificado por tipo histológico (Infiltrativo o no).

5.7. Proceso de recolección de la información

La investigación médica sobre las características propias de cada paciente con cáncer de mama subtipo triple negativo fue el factor fundamental para la determinación de los desenlaces clínicos vistos después de la realización de tratamiento en dichas pacientes, se determinó e identificó cuáles son los factores determinantes para el inicio de tratamientos específicos y su respuesta clínica. Al existir una caracterización clara de la población, se podría más adelante desarrollar estudios analíticos en esta población para evaluar posibles factores asociados y desenlaces específicos frente a los tratamientos utilizados en la institución.

Entre las limitaciones del estudio se encontraron en la selección de la población ya que se evaluó un solo tipo de población que fue atendida en el Hospital Méderi, además el seguimiento en el tiempo de esta condición clínica estuvo limitada al periodo de tiempo de seguimiento de esta investigación.

5.8 Sesgos

- Sesgo de selección o medición por pérdida de seguimiento: Pérdidas por: a) la asistencia de la paciente a otro centro de atención para el control b) muerte por otra causa al evento de interés.
- Sesgo de información: Para minimizar el sesgo de información se utilizó el formato de recolección estándar diseñado para el estudio para garantizar que la información se recolectará de la misma manera en todos los casos.

6. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008. Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al y tal como dicta en el Título II, capítulo 1, artículo 11, esta fue una investigación sin riesgo ya que su objetivo fue la descripción retrospectiva, para lo cual se realizó una revisión de historias clínicas y no se realizó ningún tipo de intervención.

Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud. Se guardó con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estuvieron prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantuvo absoluta confidencialidad y se preservó el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existió ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse. Las bases de datos fueron resguardadas en los servidores y computadores de la Corporación Hospitalaria Juan Ciudad, solamente los investigadores tuvieron acceso a ellas. Estas fueron almacenadas de manera anónima y codificadas. Las mismas serán conservadas por un plazo de hasta 10 años. Código del acta de aprobación del comité de ética de la Universidad del Rosario DVO005 1254-CV1242

8. RESULTADOS

Características basales de las pacientes

El total de mujeres con cáncer de mama atendidos en HUM-Méderi en el periodo de estudio fue de 380 mujeres. Las pacientes evaluadas con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo fueron 28 casos (7,4%; IC-95%: 4,7%-10,0%).

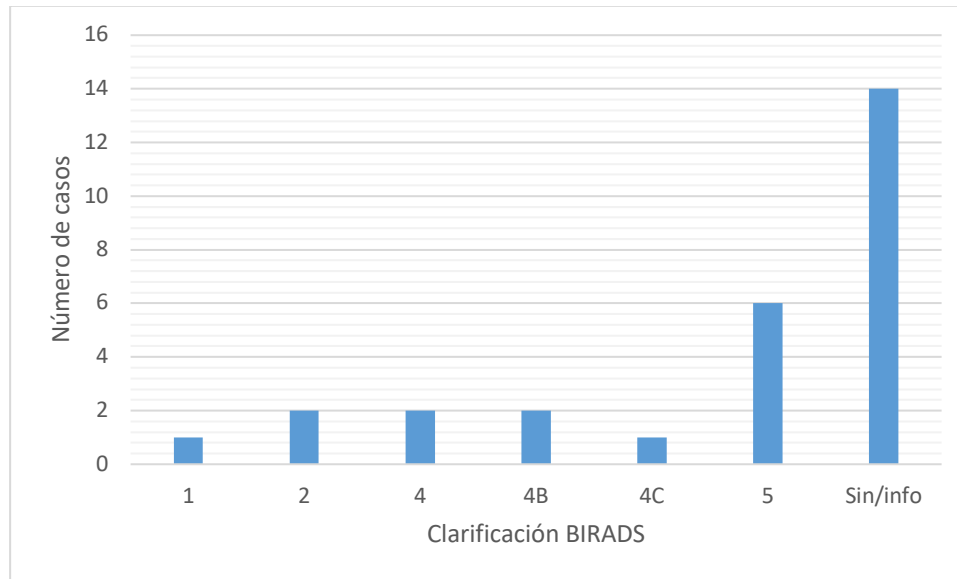
La mediana de edad en el momento del diagnóstico de los casos triples negativos fue de 69,5 años (Rango intercuartílico: 61,0-75,5); la paciente más joven tenía 38 años y la de más edad 89 años. En cuanto a las variables ginecoobstetricas, la media de la edad de la menarquia fue 12 años (RIQ: 11-12), la mayoría de las mujeres fueron postmenopáusicas (85,7% , n: 24). Tres mujeres reportaron antecedente de hemorragia uterina anormal (10%), un caso reportó historia de cáncer de cérvix in situ y 2 mujeres tuvieron vulvovaginitis (7,1%).

La mayoría de pacientes eran multíparas (n: 20), 6 mujeres eran primaras y 2 casos se presentaron en nulíparas. En todos los casos de mujeres con antecedente de nacidos vivos se reportó lactancia materna (n: 26).

En cuanto a los antecedentes familiares, 7 casos reportaron primer grado de consanguinidad con un familiar con cáncer de mama, sin especificar el tipo tumoral, un caso presentó antecedente de BRCA 1 y en 3 casos no se contó con información de antecedentes familiares.

La mayoría de las mujeres presentaban signos y síntomas mamarios (n: 16,6%) , 4 casos no reportaron síntomas (14,3%) y en 8 mujeres no se encontró información al respecto. Un 67,9% de la muestra tenía estudios previos de patología mamaria (n: 19) en solo un caso no se obtuvo el mismo y en 8 casos no se reportaba información en la historia clínica. La mayoría de los resultados de los estudios previos mostraban malignidad en ecografía mamaria (14 casos con resultado malignos y 15 casos sin información), siendo más frecuente BIRADS 5 (Figura 1).

Figura1. Frecuencia de casos por clasificación BIRADS en la mamográfica de diagnóstico

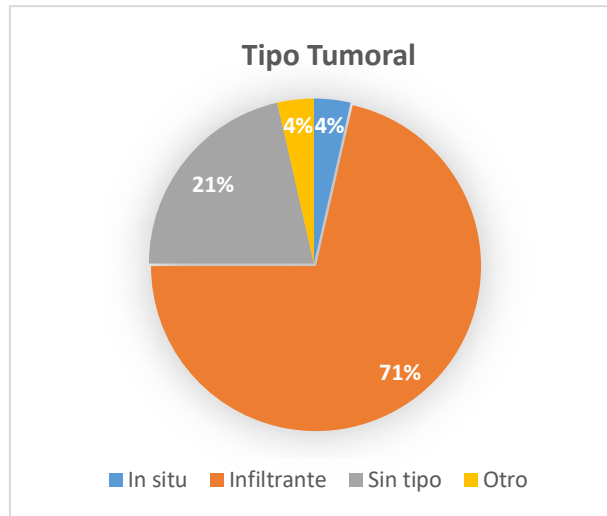


Se contó con el reporte ecográfico en 7 casos. En 6 de ellos se describieron lesiones nodulares y en caso restante se reportó una lesión compleja. En solo un caso el reporte incluyó mención de ganglios axilares ipsilaterales. Las características al examen físico se describen en 15 casos, en todos ellos las masas eran palpables con tamaños que variaron entre 16x14 mm, hasta 10x11 cm. En 9 casos se reportaron adenopatías axilares ipsilaterales, en 3 casos no se encontraron adenopatías y en los restantes 3 no se reportó ninguna información al respecto. En casos aislados se encontraron: úlceras (n:1), eritema y reinitancia (n:1), edema (n:1), retracción del pezón y piel de naranja (n: 1), y por último aumento de la vascularización (n:1).

Características del tipo tumoral y estadio clínico

El tipo tumoral más común fue el tumor infiltrante. En la figura 2 se presentan los porcentajes de presentación por tipo. Con respecto a la distribución del estadio clínico, el 29,5% de las pacientes se encontraban en estadio IIIB, seguido por los estadios: IIIA, estadio I y estadio IV.

Figura 2. Proporción de casos por tipo tumoral



En cuanto al KI67, el cual es un factor de proliferación celular que determina el índice de crecimiento como medida diferencial de la velocidad de crecimiento tumoral, todas las pacientes presentaron un índice de proliferación mayor al 3%, lo que corresponde a compromiso de proliferación tumoral importante de acuerdo y relacionado directamente con el estadio clínico. En cuanto a las mutaciones dinámicas las que más se reportan son E-Cadherina que para nuestra población se reporta en un 67% y los marcadores triples negativos fueron tomados en un porcentaje de expresión menor del 10% en los receptores hormonales para su diagnóstico (tabla 5).

Tabla 5. Características tumorales de las pacientes con cáncer de seno triple negativo

Característica	Frecuencia	Porcentaje
Estadio tumoral		
I	1	3,6%
IIA	6	21,4%
IIB	3	10,7%
IIIA	6	21,4%
IIIB	8	29,6%
IIIC	1	3,6%
IV	2	7,1%
Sin información	1	3,6%
Mutación dinámica		
P53	1	3,6%
C-KIT	1	3,6%
BRCA	6	21,4%
E- CADHERINA	19	67,9%
NINGUNA	1	3,6%
Sin Información	1	3,6%
Ki 67		
Intermedio (3%-15%)	2	7,1%
Agresivo (15%)	3	10,7%
Crecimiento rápido (30%)	8	28,6%
Propagación a ganglios (70%)	8	28,6%
Sin información	7	25,0%
Marcador triple negativo		
RE-, RP-, HER 2 -	18	64,3%
RE-, RP (5-10%), HER 2 -	2	7,1%
RE (2-10%), RP -, HER 2 -	4	14,3%
Sin información	4	14,3%

Receptor de Estrógeno (RE) Receptor de Progesterona (RP)

Tratamiento recibido posterior al diagnóstico

El tratamiento instaurado de acuerdo a los hallazgos clínicos y paraclínicos y con base en las guías de diagnóstico y manejo fueron los siguientes (Tabla 5): 18 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante antes de recibir tratamiento quirúrgico por 4 ciclos de inducción AC – Taxanos (Doxorrubicina, ciclofosfamida, plaquitaxel), en cuanto al tiempo entre la fecha del diagnóstico y la fecha de inicio de la quimioterapia neoadyuvante hay en mediana 105 días (RIQ: 57-183) y para la terapia con taxanos pasaron en mediana 207,5 días (RIQ: 143-246).

Posterior a los ciclos de inducción, 18 pacientes fueron llevadas a cirugía de elección mastectomía radical modificada y posterior tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia; diez pacientes con quimioterapia y 22 paciente sometidas a radioterapia de 28 pacientes analizadas. Entre la fecha del diagnóstico y la fecha de la cirugía transcurrieron en mediana

320 días (RIQ: 169-386) en 21 observaciones con información, en mediana pasaron 182 días (RIQ:82-663) entre el diagnóstico y la quimioterapia adyuvante y finalmente en mediana pasaron 423,5 días (RIQ:337-542) entre el diagnóstico y la radioterapia (tabla 6).

Tabla 6. Tratamiento instaurado en las pacientes con cáncer de seno triple negativo

Tipo de tratamiento administrado	Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento neoadyuvante		
Si	18	64,3%
No	10	35,7%
Número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante		
1	1	3,6%
2	1	3,6%
4	14	50,0%
Sin información	12	42,8%
Terapia con taxano		
Si	15	53,6%
No	9	32,1%
No aplica	4	14,3%
Cirugía		
Si	23	82,1%
No	0	
Sin información	5	17,9%
Quimioterapia adyuvante		
Si	10	37,0%
No	13	48,2%
Sin información	5	14,8%
Número de ciclos de quimioterapia		
1	1	3,57
4	13	46,43
9	1	3,57
No aplica	13	46,43
Radioterapia		
Si	22	81,48
No	3	11,11
Sin información	3	7,41

Seguimiento clínico posterior a tratamiento

Desenlace mortalidad

En nuestro estudio se evidenciaron dos casos de 28 pacientes analizadas de mortalidad relacionados con la enfermedad tumoral y comorbilidades, la primera paciente ingreso con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo estadio IIIB con lesión en mama derecha macroscópica que comprometida todo el cuadrante superior ulcerada, recibió quimioterapia neoadyuvante sin lograr adecuada regresión tumoral y con aparición de nódulos, por lo cual no fue candidata a tratamiento quirúrgico y continuo con quimioterapia (Capecitabina) y fallece al año de seguimiento. La segunda paciente ingresa al estudio en estadio IV de la

enfermedad por metástasis pulmonares, ingreso a tratamiento paliativo con quimioterapia múltiple y fallece al año de seguimiento.

Progresión tumoral

Del total de pacientes analizadas, 6 presentan como desenlace progresión tumoral. La primera paciente ingresa con enfermedad en estadio IIB recibió terapia neoadyuvante con taxanos, 2 meses posteriores es llevada a mastectomía radical y radioterapia, dentro del año de seguimiento presenta lesiones óseas vertebrales y fue llevada a vertebroplastia posterior recibió quimioterapia con capecitabina y radioterapia actualmente continua en seguimiento. La segunda paciente presentó carcinoma infiltrante mal diferenciado estadio IIIB asociado a conglomerado ganglionar axilar de mama afectada, recibió tratamiento neoadyuvante durante seguimiento presento tumor sincrónico de colon por lo que inician manejo con quimioterapia dirigida (Capecitabina – Oxiplatino) con progresión de la enfermedad dada por presencia de metástasis hepáticas, sin embargo con mala tolerancia al tratamiento, por lo que fallece dentro del año de seguimiento; la tercera paciente con cáncer de mama con estrógenos en el análisis inmunohistoquímico < del 10%, recibió terapia neoadyuvante combinada posterior realizan tratamiento quirúrgico mastectomía radical modificada y vaciamiento ganglionar y radioterapia, al año de seguimiento con metástasis pulmonares, a los tres años de seguimiento continua con progresión tumoral metástasis cerebrales recibe tratamiento con quimioterapia y seguimiento a los 5 años.

La cuarta paciente con enfermedad estadio IIA recibe tratamiento neoadyuvante, mastectomía radical modificada y radioterapia, al año de seguimiento presenta un nódulo pulmonar centinela que requirió solo seguimiento clínico, la quinta paciente con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda mal diferenciado estadio IIIB con KI 67 del 80% recibió tratamiento combinado neo y adyuvancia, cirugía y radioterapia, seguimiento a los 3 años con progresión en ganglios axilares y por último la quinta paciente fue descritas en uno de los casos de mortalidad (tabla 6).

Recaída tumoral

Tres pacientes presentaron recaída tumoral posterior al tratamiento, la primera paciente fue diagnosticada con un estadio tumoral IIB y en inmunohistoquímica con receptores de estrógenos positivos menor del 10 % y a nivel macroscópico con lesión en mama derecha de 10 cm, recibió tratamiento neoadyuvante y posterior fue llevada a mastectomía radical modificada y colgajo de piel compuesto, sin embargo al año presento recaída local a nivel del área de la mastectomía, recibió quimioterapia que no completo por eventos de fractura de cadera y posterior se pierde seguimiento clínico. La segunda paciente con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo estadio IIA, no recibió tratamiento neoadyuvante por lo que fue llevada de forma inicial a cuadrantectomía + vaciamiento ganglionar, sin embargo al año de seguimiento se observó crecimiento de lesiones sobre cirugía previa tomando biopsia con bordes positivos, por lo que fue llevada nuevamente a cirugía y el seguimiento a 3 años libre de enfermedad, a los 5 años de seguimiento presenta metástasis óseas fue llevada a quimioterapia y actualmente en periodo libre de enfermedad y finalmente la tercera pacientes con tumor infiltrante estadio IIB recibió manejo estándar completo pero a los tres años presenta recaída local pero se pierde seguimiento (tabla 7).

Desenlace periodo libre de enfermedad

Para este desenlace clínico se observa la mayor prevalencia, descartando aquellas pacientes que a través de los años de seguimiento pierden el seguimiento por cambio de EPS o IPS que no permite su adecuada evaluación. Dentro del primer año de seguimiento 19 pacientes posterior a tratamiento integral se encontraban en periodo libre de enfermedad y solo una paciente perdió el seguimiento en el Hospital Universitario Mayor-Méderi; al tercer año de evaluación la mitad de las pacientes evaluadas se encontraban libres de enfermedad sin embargo la proporción de pacientes en las cuales se perdió seguimiento aumento siendo 9 pacientes sin evaluación, y por último a los 5 años de seguimiento en 19 pacientes no se encontró información, analizando que 16 pacientes fueron diagnosticadas entre el año 2016 y 2017 y no cumplen la condición de seguimiento por el tiempo (tabla 7).

Tabla 7. Tratamiento instaurado en las pacientes con cáncer de seno triple negativo

Parámetros de seguimiento	Frecuencia	Porcentaje
Seguimiento al 1 año		
Libre de enfermedad	20	71,0%
Recaída	2	7,1%
Progresión tumoral	3	10,5%
Muerte	2	7,1%
Sin información	1	3,5%
Tratamiento adicional al año		
Cirugía	1	3,6%
Quimioterapia	4	14,3%
Radioterapia	1	3,6%
Observación	17	60,7%
Sin información	5	17,9%
Seguimiento a los 3 años		
Libre de enfermedad	14	51,9%
Recaída	1	3,5%
Progresión tumoral	1	7,1%
Sin información	10	36,8%
Tratamiento adicional a los 3 años		
Cirugía	0	
Quimioterapia	2	7,1%
Radioterapia	0	
Observación	13	46,4%
Sin información	13	46,4%
Seguimiento a los 5 años		
Libre de enfermedad	7	25,9%
Recaída	0	
Progresión tumoral	0	
Sin información	0	
Libre de enfermedad	21	73,5%
Tratamiento adicional a los 5 años		
Cirugía	0	0
Quimioterapia	1	3,9%
Radioterapia	1	3,9%
Observación	8	30,8%
Sin información	18	61,5%

Desenlaces finales

Se presentaron 8 casos de recaída y dos fallecimientos en la cohorte descrita. La mediana de tiempo para la recaída o fallecimiento de las participantes fue 2,9 años (RIQ: 0,52-13,04) (Figura 3). En cuanto al tipo de tumor, La mediana de tiempo para la recaída o fallecimiento de las participantes con tumores infiltrantes fue 2,9 años (RIQ: 0,52-13,04) versus 5,0 (RIQ: 1,8-10,6) en los casos de tumores no infiltrantes (Figura 4).

Figura 3. Función de sobrevida para recaída en las pacientes con cáncer de seno triple negativo

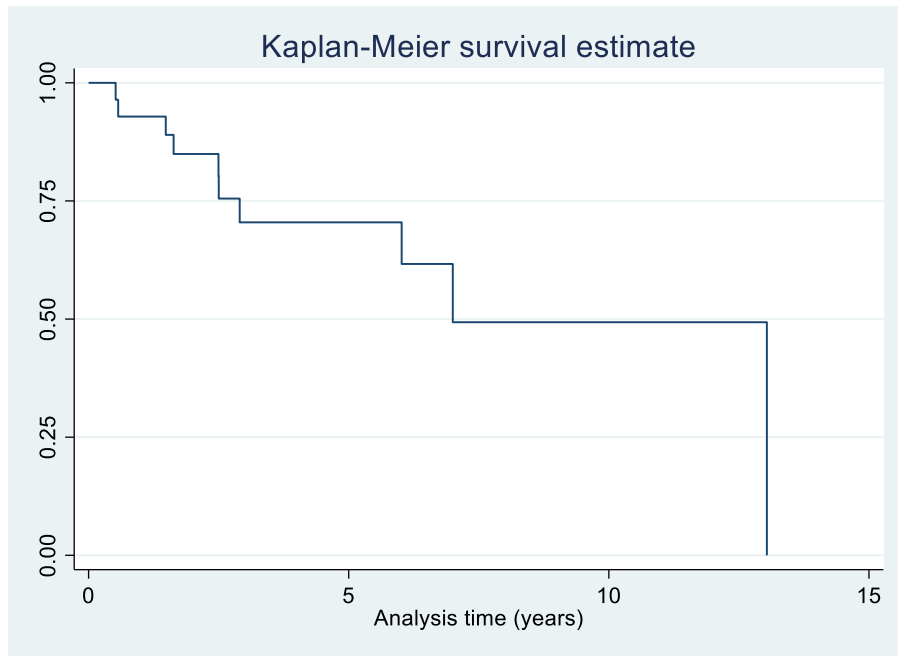
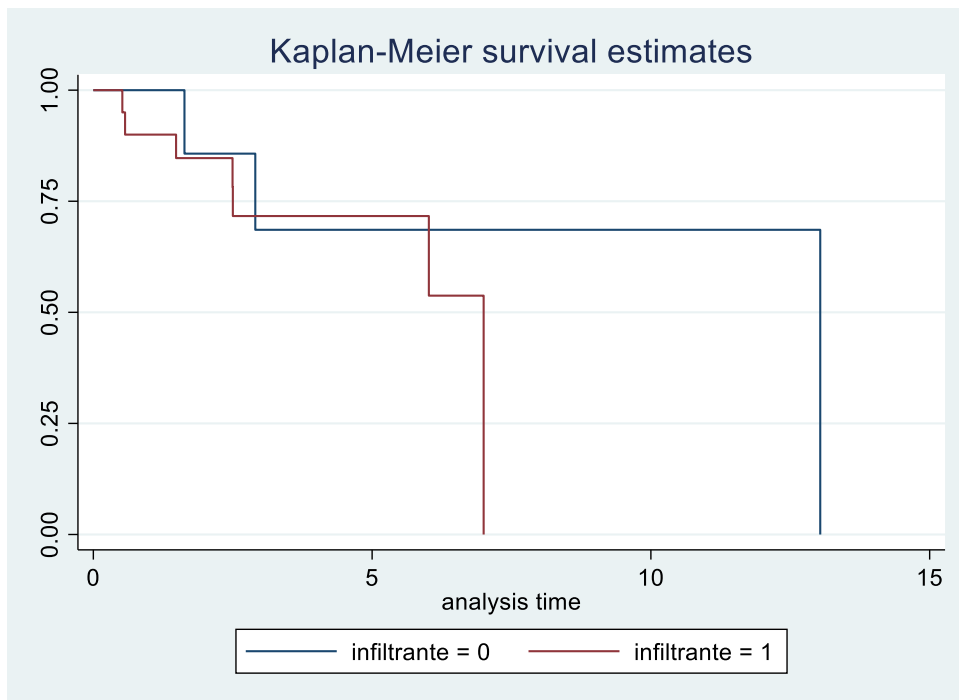


Figura 4. Función de sobrevida para recaída en las pacientes con cáncer de seno triple negativo de acuerdo al tipo tumoral



9. DISCUSIÓN

El cáncer de mama triple negativo definido como la ausencia de marcadores hormonales (estrógenos y progesterona), HER2 (8,11) y para nuestro estudio con criterios de elección para el diagnóstico con receptores hormonales menor del 10%, son considerados tumores de comportamiento agresivo y resistente a terapias diana (6) que hacen de este tipo de tumor un reto clínico. Comprende una incidencia global del 10 al 17% de todos los subtipos de cáncer de mama (9), que para nuestro estudio correspondió a 7.4% en presentación, representado por 28 de 380 análisis, aunque la incidencia reportada en nuestro estudio es más baja de la reportada en la literatura no existen estudios en población colombiana para comparar la incidencia hallada, sin embargo podría ser un análisis esperable, comparando el acceso a la salud y canalización en programas de detección temprana, como sucede en países con cobertura global para la población.

Ahora, son muchos los factores de riesgo que a través de estudios publicados se han intentado relacionar con el diagnóstico, la respuesta clínica y el pronóstico en las pacientes con cáncer de mama triple negativo, como son, las características demográficas, antecedentes e historia ginecológica y obstétrica, que puedan categorizarse en un grupo poblacional susceptible a este tipo de tumor (24), para nuestro estudio se evaluó la edad de la paciente y el estado de menopausia ya que se ha considerado que este tipo de tumor se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes (25), para este estudio la proporción de mujeres menores de 50 años fue de 4 pacientes, con un porcentaje del 85% de pacientes postmenopausicas y mayores de 50 años y solo una paciente de 38 años, discordante de acuerdo a lo reportado en la literatura general, sin embargo sea descrito una prevalencia hasta del 22% en las pacientes entre los 70 años; demostrado por *Kaplan y colaboradores* en su artículo de cáncer de mama triple negativo en ancianos, allí además describe que el riesgo de muerte al diagnóstico y supervivencia es equivalente tanto en pacientes jóvenes como mayores, sin embargo la tolerancia a la quimioterapia, el termino completo de los ciclos y la instauración de la misma es menor en pacientes de mayor edad, por lo cual se podría inferir que la mortalidad en estas pacientes podría estar asociada al pronóstico de vida solo por la edad. Por otro lado se

concluye además que aquellas pacientes con CMTN que reciben tratamientos menos agresivos, tienen una supervivencia equivalente y de forma característica estas pacientes presentan al momento del diagnóstico menos metástasis locales, óseas y de ganglios linfáticos secundarios (26).

Por otro lado se ha observado que las mutaciones de genes tales como BRCA 1 tienen una relación dependiente con la edad temprana de diagnóstico debido a una instauración más rápida y agresiva del tipo tumoral (18) sin embargo describimos solo una paciente que presentó esta característica, con desenlace final libre de enfermedad. En cuanto a la paridad se ha observado que pacientes múltiparas tienen un riesgo de 1.4 veces de presentar este tipo histológico (27) reportando que estas pacientes representaron el 71% de los casos en nuestro estudio relacionado con lo reportado en la literatura; en cuanto a los factores protectores como la lactancia materna (25) el 100% de las pacientes de nuestro estudio cumplían esta condición, lo que podría sugerir un factor protector poco específico para esta condición clínica.

En cuanto a las imágenes diagnósticas, las más utilizadas fueron la ecografía y mamografía describiendo las lesiones más frecuentemente encontradas en este tipo histológico como lesiones sólidas, nodulares de aspecto heterogéneo denso acompañado por ganglios axilares ipsilaterales, características que son similares a las reportadas en la literatura.(28) Sin embargo debido a limitaciones en la descripción completa en la historia clínica con imágenes de seguimiento previas a las patológicas, no podemos describir las imágenes típicas del intervalo, con gran relación en el diagnóstico de CMTN.

Para las características tumorales y estadificación clínica 8 pacientes que representaron el 29.5% de la población a estudio, se encontraban en estadio IIIB y 2 en estadio IV, de las cuales una tuvo desenlace de mortalidad al año de seguimiento, este último es considerado un factor único de riesgo para el desenlace de mortalidad, pero no es el factor principal tanto para las mujeres jóvenes como las mayores (26). Por tal razón la descripción de otros factores como los marcadores de proliferación, el tipo de invasión tumoral, invasión linfovascular hacen parte de los desenlaces clínicos relacionados con recaída local, progresión de la enfermedad y la respuesta patológica completa (12), de estos se describen en nuestro estudio el marcador de proliferación KI 67% que representaba el 28.6% en crecimiento rápido y

propagación a ganglios, en cuanto al tipo histológico el 71% fue representado por el carcinoma infiltrante y se describieron además marcadores tumorales y mutaciones dinámicas como E-cadherina, p53 presente en el 67% de nuestra población (24,29). De lo anterior para nuestra población realizando una correlación clínico patológica el factor fundamental para el desenlace progresión de la enfermedad está representado por el marcador KI67, y para el riesgo de recaída local los márgenes positivos posteriores a la mastectomía ocurrido en dos pacientes, dando además un tiempo de aparición de la recaída dentro de los tres años siguientes de seguimiento, comportamiento similar a lo propuesto y estudiado en los estudios analíticos de respuesta clínica en los CMTN.

En la actualidad el tratamiento sistémico es el tratamiento de elección y con mayores tasas de sobrevida tanto en pacientes jóvenes como de mayor edad (30), al ser el CMTN el subtipo tumoral sin agentes blanco en la superficie celular, es por esto que la quimioterapia neoadyuvante (aplicada para tumores localmente avanzados, que representa la mayor proporción de pacientes triple negativo, correspondiente además en nuestro estudio), cirugía con inducción y respuesta tumoral, posterior quimioterapia adyuvante han demostrado mayores tasas de sobrevida libre de enfermedad y respuesta patológica completa, con incremento de la misma con el uso de taxanos antes del procedimiento quirúrgico, demostrado en una gran serie de casos publicados en *Cochrane. 2007.* (31), sin embargo todavía con estudios no concluyentes comparando terapia solo neoadyuvante vs adyuvante. (30). Para nuestro estudio la terapia de elección para cualquier estadio fue neoadyuvancia con doxorubicina y ciclofosfamida 4 ciclos y posterior 4 ciclos de paclitaxel y con platinos de acuerdo a la respuesta tumoral, posteriormente manejo quirúrgico y quimioterapia con radioterapia, con tasas libres de enfermedad en el seguimiento al año de tratamiento del 71%, a los 3 años del 51% y a los 5 años del 25% teniendo en cuenta que este último tiempo de seguimiento no fue aplicable para todas las pacientes que iniciaron el estudio, de acuerdo a lo encontrado las terapias neoadyuvantes mejoran las tasas de respuesta clínica, y aunque los estudios en población mayor discuten el uso de doxorubicina por su tolerancia sigue siendo el tratamiento de elección, demostrando la efectividad en la terapia combinada con altas tasas de respuesta reflejadas en nuestras pacientes (26). En cuanto al tratamiento para el desenlace progresión de la enfermedad, aquellas pacientes con metástasis óseas, pulmonares y en el

SNC tuvieron manejo con agentes alquilantes como la capecitabina correspondiente a los tratamientos recibidos en aquellas pacientes de edad mayor de 50 años.

La mortalidad reportada en nuestro estudio se presentó en el primer año de seguimiento dos pacientes con enfermedad avanzada y comorbilidades relacionadas que representó el 7% de los desenlaces clínicos, desenlace que está ligado a los factores de evaluación inicial como son los antecedentes de enfermedades crónicas que le confieren un tasa mayor de mortalidad y menos tiempo libre de enfermedad o de respuesta clínica al tratamiento (6); La recaída tumoral se presentó en 7,1% de las pacientes en el primer año de seguimiento y en 3,5% de las pacientes al tercer año de seguimiento que coincide con lo reportado en poblaciones no latinas y por último la progresión de la enfermedad se evidenció en 10,5% en el primer año de seguimiento ya relacionado en el análisis de desenlace.

Finalmente en cuanto a las nuevas terapias con agentes biológicos como los bloqueantes del receptor de andrógenos (Bicalutamida) e inhibidores de la PARP (Veliparib, Olaparib, Iniparib) (9) no fueron evaluadas ya que ninguna de nuestras pacientes recibieron este tipo de tratamiento.

Limitaciones y recomendaciones:

El presente estudio posiblemente no se puede extrapolar a toda la población colombiana con cáncer de seno triple negativo, al estar limitado por la cantidad de pacientes evaluadas y la pérdida de seguimiento a los años establecidos en nuestro estudio. Es por esto que partir de una nueva base de datos para obtener información certera, completa y dirigida, permitiría tener una fuerza concluyente en próximos estudios.

Sería recomendable que se efectuaran estudios en población colombiana en múltiples centros oncológicos que permita caracterizar todo tipo de población, incluyendo aquellas pacientes mayores, y centros que utilicen protocolos de manejo con las nuevas terapias dirigidas y su respuesta en las pacientes.

10. Conclusiones

El cáncer de mama subtipo triple negativo es una enfermedad que representa un reto clínico en el manejo y diagnóstico oportuno, con gran heterogeneidad según los grupos poblacionales en estudio, pero que permite abrir nuevas perspectivas de investigación y caracterización clínico demográfico. Para nuestra población de estudio el diagnóstico se presentó más en pacientes mayores, lo que permite generar nuevos enfoques para el manejo clínico, su incidencia un poco más baja que la reportada se podría relacionar con las fuentes analizadas para el estudio y la oportunidad de consulta temprana en nuestro país. Para los desenlaces clínicos definidos como periodo libre de enfermedad, recaída tumoral, progresión de la enfermedad y muerte en nuestro estudio, están relacionados con múltiples factores, entre los cuales se encuentran índice de proliferación KI67, márgenes positivas después del manejo quirúrgico, invasión tumoral, edad de la paciente en respuesta y tolerancia al tratamiento neoadyuvante, fármacos utilizados en la respuesta a la inducción, sensibilidad a los mismos (que se puede inferir con el uso de taxanos en el manejo neoadyuvante), comorbilidades y oportunidad en el seguimiento. Ahora la pérdida de pacientes y datos clínicos no permiten dar una conclusión certera sobre la sobrevida en nuestra población, ya que la cantidad de pacientes con criterios de inclusión solo represento un pequeño porcentaje de la población con cáncer de mama triple negativo por lo que es importante que este estudio sea guía para continuar con estudios multicéntricos que permita observar las características poblacionales y los tipos de tratamiento utilizados relacionados con pronóstico.

11. REFERENCIAS

1. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis [Internet]. Vol. 4, The Lancet Global Health. 2016 [cited 2018 Aug 30]. p. e609–16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X16301437>
2. ¿Qué es el cáncer? - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2018 Aug 30]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
3. CLINICA | Instituto Nacional de Cancerologia [Internet]. [cited 2018 Aug 30]. Available from: <http://www.cancer.gov.co/clinica#>
4. Zaharia M, Gómez H, Peru Med Exp Salud Publica Revisión R, Lima A. CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: UNA ENFERMEDAD DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO [Internet]. [cited 2018 Aug 30]. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v30n4/a18v30n4.pdf>
5. Lee A, Djamgoz MBA. Triple negative breast cancer: Emerging therapeutic modalities and novel combination therapies. Cancer Treat Rev [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2018 Aug 30];62:110–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29202431>
6. Gon C, Sanchotena V, ... MM-R, 2017 undefined. Cáncer de mama Triple Negativo: evaluación de características clínico-patológicas y factores pronósticos. RevistasamasOrgAr [Internet]. :73–86. Available from: http://www.revistasamas.org.ar/revistas/2017_v36_n130/SAM-130-completa-73-86.pdf
7. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2016 Nov [cited 2018 Aug 30];13(11):674–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27184417>
8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2019;30(8):1194–220. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
9. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? Surg Oncol Clin N Am [Internet]. 2018;27(1):141–53.

Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.004>

10. Rakha EA, Chan S. Metastatic Triple-negative Breast Cancer. *Clin Oncol* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2018 Aug 30];23(9):587–600. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S093665511006339>
11. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Renshaw MW, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.
12. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(1):95–120.
13. Fountzilas G, Dafni U, Bobos M, et al. Differential response of immuno- histochemically defined breast cancer subtypes to anthracycline-based adju- vant chemotherapy with or without paclitaxel. *PLoS One* 2012;7(6):e37946. Aziz SA ed. No Title.
14. Kim S, Moon B-I, Lim W, Park S, Cho MS, Sung SH. Feasibility of Classification of Triple Negative Breast Cancer by Immunohistochemical Surrogate Markers. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2018 Mar 23 [cited 2018 Aug 30];0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29754847>
15. Joyce DP, Murphy D, Lowery AJ, Curran C, Barry K, Malone C, et al. Prospective comparison of outcome after treatment for triple-negative and non-triple-negative breast cancer. *Surgeon* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2018 Aug 30];15(5):272–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28277293>
16. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted thera- pies. *J Clin Invest* 2011;121(7):2750–67.
17. Mahon S. Response to “Biologic, demographic, and social factors affecting triple negative breast cancer outcomes.” *Clin J Oncol Nurs*. 2015;19(3):244.
18. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(19):1482–5.
19. Jitariu A-A, Cîmpean AM, Ribatti D, Raica M. Triple negative breast cancer: the kiss of death. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Jul 11 [cited 2018 Aug 30];8(28):46652–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28445140>

20. A MOLTS. myRisk Hereditary Cancer Testing. 2019;29910(800):1–5.
21. Medina MA, Oza G, Sharma A, Arriaga LG, Hernández JMH, Rotello VM, et al. Triple-negative breast cancer: A review of conventional and advanced therapeutic strategies. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6):1–32.
22. Geisler, S.; Lønning, P.E.; Aas, T.; Johnsen, H.; Fluge, O.; Haugen, D.F.; Lillehaug, J.R.; Akslen, L.A.; Børresen-Dale, A.L. Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced brea.
23. MINSALUD INC COLCIENCIAS. Guia de práctica clínica Cáncer de seno. 2013;40–100. Available from: www.minsalud.gov.co
24. Suresh P, Batra U, Doval DC. Epidemiological and clinical profile of triple negative breast cancer at a cancer hospital in North India. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013;34(2):89–95.
25. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*. 2012;118(22):5463–72.
26. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Triple-negative breast cancer in the elderly: Prognosis and treatment. *Breast J*. 2017;23(6):630–7.
27. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller LH, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):470–7.
28. Horvath E, Bañuelos R O, Silva F C, Mondaca V J, González M P, Gallegos A M, et al. Cáncer mamario triple negativo: ¿Cómo se ve en imágenes? *Rev Chil Radiol*. 2012;18(3):97–106.
29. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15):4429–34.
30. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188–94.
31. Mieog JSD, Van Der Hage JA, Van De Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2).

