

**ORIGINAL****SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO***José Luis Quirós Alpizar * Karla Espinoza Morales*****RESUMEN**

El presente estudio es un análisis de la supervivencia de pacientes con cáncer de mama triple negativos durante un lapso de 5 años, del 2006 al 2012, en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, es la principal causa de muerte en las mujeres costarricenses. El cáncer de mama se puede clasificar de acuerdo a la expresión de receptores hormonales (estrógeno, progesterona) y HER-2, determinados mediante técnicas inmunohistoquímicas. A los carcinomas que resultan negativos para estas pruebas se les denomina: carcinomas triple negativos. En el presente estudio, el 18% (I.C. 95% 12.79-23.4) de los carcinomas de mama fueron tumores triple negativos, el cual representa las características histológicas más agresivas, de mal pronóstico, pacientes más jóvenes y con una supervivencia más corta que en otros tipos de tumores de mama. La supervivencia global, del presente estudio, para los pacientes con cáncer de mama triple negativos fue de 75.4% (IC95%53.0-88.2). La supervivencia a 5 años de las pacientes con este tipo de tumores fue a los 60 meses de 96.0% (IC 95% 74.8-99.4) en estadio I, de 82.6% (IC 95% 69.3-90.6) para las pacientes con estadio II y un 87.5% (IC 95% 70.1-95.1) para las pacientes con estadio III. Solo dos pacientes contaron con estadio IV las cuales no alcanzaron una sobrevivida a los 60 meses.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama triple negativos, supervivencia, mortalidad, inmunohistoquímica, cáncer de mama.

ABSTRACT

This study is a 5 year survival analysis in breast cancer triple negative patients, from 2006 to 2012, at the San Juan de Dios Hospital, San José, Costa Rica. Breast cancer is a heterogeneous pathology and it's the main death cause in Costa Rican women. Breast cancer can be classified according to the expression of hormonal receptor (estrogen, progesterone) and HER-2, determined with immunohistochemical techniques. Breast carcinomas that result negative for these results are denominated triple negative carcinomas. Results show that 18% of the studied population (I.C. 95% 12.79-23.4) of breast carcinomas were triple negative, these represent more aggressive histological characteristics, worst prognosis, younger patients and a smaller survival rate compared to other types

* Médico especialista en Anatomía Patológica. Hospital Max Peralta de Cartago. Profesor asociado a la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica.

**Médico -Cirujano. Centro Médico Integral Ebenezer. Correo electrónico karlaespinoza08@gmail.com

Recibido para publicación: 10/01/2017

Aceptado: 31/01/2017



of breast carcinomas. Five year survival with this type of tumor was 60 months in 96.0% (IC 95% 74.8-99.4), 82.6% (IC 95% 69.3-90.6) for patients at stage II, and 87.5% (IC 95% 70.1-95.1) in patients at stage III. Only two patients had stage IV and didn't reach a 60-month survival.

KEY WORDS

Triple negative breast cancer, survival, mortality, immunohistochemistry, breast cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad descrita antiguamente y que ha acompañado al ser humano a lo largo de su historia. Desde Hipócrates (padre de la medicina) se le conoce como "Karkinoma", termino derivado de su similitud al cangrejo por su manera de invadir los tejidos. Actualmente sigue siendo una de las amenazas más importante a la salud de las personas.¹

El cáncer de la glándula mamaria es una entidad heterogénea, siendo la neoplasia maligna más frecuente de la mujer costarricense.¹

CLASIFICACIÓN

Existen diversas formas de clasificación, clínicas y patológicas, del cáncer de mama; una de ellas es mediante los estudios inmunohistoquímicos en tejidos fijados en formalina, la cual permite detectar proteínas (antígenos) en las diferentes células. Estos hallazgos han permitido categorizar los carcinomas de mama según la expresión de receptores:²

FUNCIONES DE LOS RECEPTORES

1. HER-2 (HER2/neu, c-erbB2 o neu): receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. La proteína HER2 es una glucoproteína transmembrana que interviene en el control del crecimiento celular.³ La sobreexpresión de HER-2 conlleva un mal pronóstico^{4,5}, sin embargo actualmente existe un tratamiento específico que bloquea este receptor por medio de un anticuerpo monoclonal.⁵
2. Receptores de estrógenos y progesterona

Mediante el análisis inmunohistoquímico es posible determinar la expresión de los receptores nucleares de estrógeno y progesterona, los cuales también participan en los procesos de diferenciación y crecimiento celular. Los conductos y acinos mamarios los expresan en condiciones normales, así como los carcinomas de la mama bien diferenciados. Son un marcador pronóstico débil y su principal utilidad es predecir la respuesta a la terapia hormonal por ejemplo (tamoxifeno).⁶

En general, las células madre residentes en el tejido mamario sufren probablemente mutaciones o fenómenos de metilación que afectan los perfiles de diferenciación, conduciendo a un fenotipo particular de cáncer de mama. Se supone que si este fenómeno afecta a la célula madre tisular más inmadura, el tumor resultante no expresa receptores de estrógenos ni progesterona, es un tumor poco diferenciado (alto grado) y con peor pronóstico.⁷

Este grupo de carcinomas es además típicamente negativo para receptores de estrógeno, progesterona y HER2 (triple negativos), y representa cerca del 15% de todos los carcinomas de mama.⁷



El 85% de los tumores de mama triple negativos por inmunohistoquímica son de tipo basal o basaloide; los carcinomas de tipo basaloide son triple negativo, pero no todos los triples negativos son de tipo basaloide.⁸

Se han relacionado con mutaciones del BRCA-2.² Los carcinomas que aparecen en mujeres con mutaciones del BRCA1 entran también en este grupo, y tienen gran similitud con los basales en cuanto a que están poco diferenciados, no expresan receptores estrogénicos ni HER2, y expresan queratinas de tipo basal; además de que se caracterizan por gran proliferación y pobre pronóstico.^{4,7}

TABLA N°1. REPORTE DE LA EVALUACIÓN DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA PARA RECEPTORES DE ESTRÓGENO Y PROGESTERONA

Resultado	Porcentaje de células positivas	Porcentaje de casos
Positivo	Mayor al 10% de células tumorales	70-80%
Limítrofe	Mayor a 0, menor de 10% de las células tumorales	5-10%
Negativo	0%	20-30%

Fuente: Lester, S. (2006). Manual of surgical pathology (3^{ra} ed.) Filadelfia: Editorial Elsevier.

INDENCIA

Los carcinomas triple negativos constituyen el segundo grupo de tumores más importantes en las pacientes del presente estudio y además su incidencia se ubica superior a otros estudios en donde se reporta que representan aproximadamente 18% de todos los tipos de cáncer mamario y tienden a ser más frecuentes en mujeres premenopáusicas jóvenes, en latinoamericanas y en mujeres de raza negra.⁹

Por otro lado, la predisposición genética es un factor de riesgo fuerte en mujeres jóvenes.^{10,11} Asimismo, se han encontrado variaciones entre la incidencia del Cáncer de Mama según edad entre distintas razas/etnicidades.¹²

Metodología

Diseño del estudio

Observacional de Cohorte retrospectiva, analítico y transversal.

Población de estudio

Todas las pacientes diagnosticadas con carcinoma de mama que posean estudios inmunohistoquímicos para receptores de estrógenos, progesterona y HER-2; realizados en el Hospital San Juan de Dios del 1 de enero al 31 de diciembre del 2006.

Criterios de inclusión y exclusión

Se admiten en el estudio todos los casos del archivo del Servicio de Patología del Hospital San Juan de Dios diagnosticados como carcinoma de la mama en mujeres que cuenten con estudios inmunohistoquímicos para receptores de estrógenos, progesterona y HER-2 realizados entre el 1 de enero al 31 de diciembre del 2006. Se revisará para cada caso en el Registro Civil Costarricense la condición de mortalidad, según fecha de defunción y causa de muerte.



Se excluyen los casos que:

1. No cuenten con los tres estudios de inmunohistoquímica citados y que no pertenezcan al periodo de estudio (Si falta alguno de los estudios se excluye).
2. Casos de tejido mamario sin diagnóstico de carcinoma.
3. Casos de carcinomas de la mama en hombres.
4. Casos en los que se desconozca la condición de mortalidad y causa de muerte.

Variables estudiadas

Edad, procedimiento, tipo histológico, márgenes, grado, receptores de estrógeno, progesterona, HER-2, tamaño del tumor, calcificaciones, invasión linfática, nerviosa, vascular, metástasis a ganglios linfáticos, estadio, presencia de metástasis, sobrevivida a 5 años (mortalidad)

Tamaño de la muestra

El presente estudio contempla a la totalidad de los pacientes que cumplen con los criterios del estudio (222 casos), no estudia una muestra sino una población definida.

Pruebas estadísticas utilizadas

En la primera etapa del análisis se realizará la descripción de las variables por medio de la estimación de las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y la determinación de frecuencias y proporciones para las variables cualitativas.

Se realizará la descripción de los diversos grupos según la presencia de receptores hormonales solos o en combinación.

En la segunda etapa del análisis, se realizará la comparación de las características de los grupos según el grupo control (sin receptores presentes) por medio de la prueba de t student para las variables cuantitativas y de chi cuadrado de homogeneidad para las variables cualitativas.

Posteriormente se realizará la valoración de la asociación por medio de la prueba de chi cuadrado de independencia y la determinación univariada del RR (Riesgo Relativo) estimado posteriormente las medidas de asociación multivariada por medio de la estimación de la prueba de regresión logística ordinaria hacia adelante. Se define 0.05 como punto crítico como estadísticamente significativo ($\alpha \leq 0.05$) para todas la pruebas estadísticas. Todos los análisis serán realizados por medio de Epi Info 3.3.4 (CDC-2007). Finalmente se realizará un análisis de supervivencia por medio del indicador de Kaplan-Meller para cada uno de los casos según los grupos de expresión de receptores hormonales y HER2.

Limitaciones

Cuando alguna de las variables no se consigne en los archivos de patología o en el expediente clínico.

Sesgos

Las diferencias interobservadores, ya que los diagnósticos fueron realizados por al menos 10 observadores diferentes. Con excepción de las pruebas de inmunohistoquímicas que fueron interpretadas por solo un patólogo. Así mismo se debe considerar la presencia de falsos positivos y negativos derivados de las pruebas de inmunohistoquímica.

Almacenamiento de los datos y confidencialidad: con los datos procedentes del archivo de Patología del 2006 se construirá inicialmente una base de datos en una hoja de Excel, que posteriormente será exportada a EPI Info, en la



misma no se consigna número de expediente, se usará el número de biopsia como guía para archivar el caso. No se consigna nombre del paciente. Solamente dos personas tendrán acceso a la base de datos: el jefe de servicio y el investigador, la misma será protegida a través de una clave de seguridad.

Por lo tanto en el presente estudio garantiza la confidencialidad de la identidad de los casos. Al final de la investigación cualquier información que permita identificar el nombre de un paciente será destruida.

Manejo de tejidos y muestras biológicas

Esta investigación no usa ni recolecta ninguna muestra. Es un estudio retrospectivo de información de registros médicos. Solamente se utilizan los reportes escritos patológicos de los archivos de patología.

Evaluación del riesgo / beneficio de la investigación:

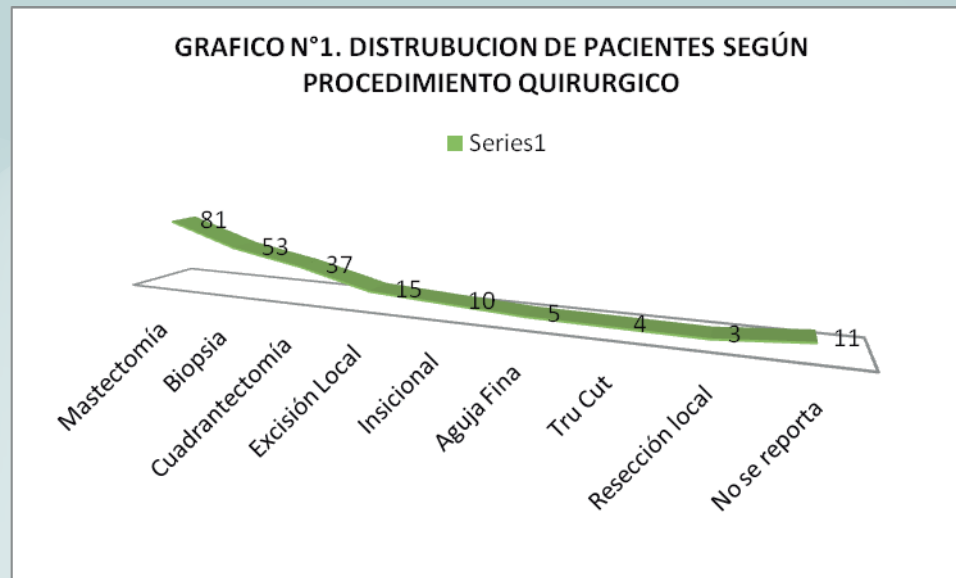
1. **Riesgos potenciales:** No hay por ser un estudio descriptivo, retrospectivo.
2. **Clasificación de riesgo:** Bajo
3. **Beneficios potenciales a la sociedad:** Conocer mejor las características del cáncer de mama en el Hospital San Juan de Dios
4. **Balance del riesgo / beneficio:** Adecuado

Nota: El único riesgo potencial es la ruptura de la confidencialidad, para ello se evita utilizar el número de cédula o nombre de los casos. Solamente 2 personas tienen acceso a la base de datos: el investigador y el jefe de servicio, la cual cuenta con una clave de seguridad. Los autores de éste artículo no presentan conflictos de intereses.

RESULTADOS

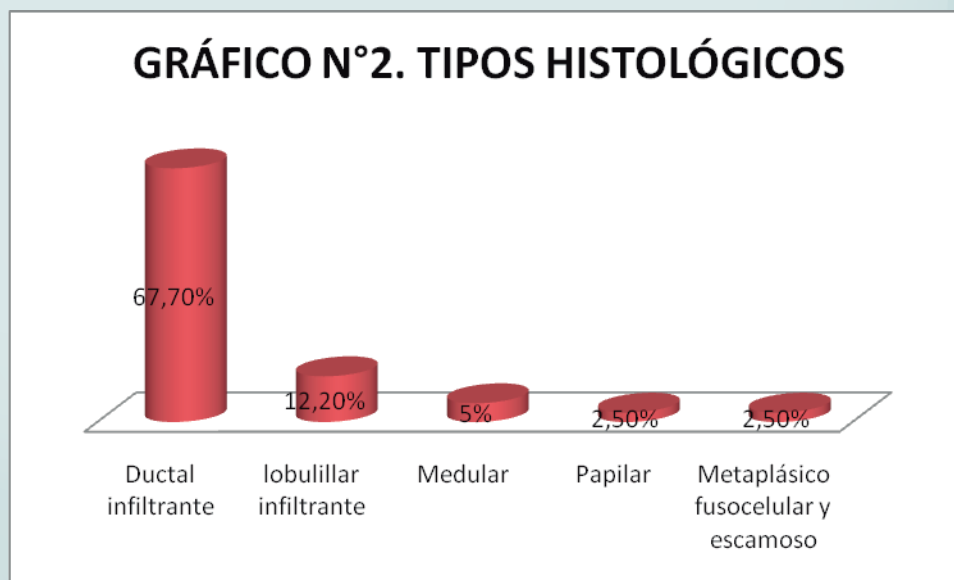
En el presente estudio se contemplaron, 221 pacientes con carcinomas invasores de la mama. Con este total se calculó la tasa de incidencia acumulada de tumores malignos triple negativos diagnosticados en 2006 en el HSJD, de 18 por 100 mujeres (I.C. 95%, 12,79 - 23,40)¹³

Como se observa en el gráfico N°1, se realizaron diferentes procedimientos quirúrgicos según lo ameritó cada paciente, a partir de los cuales se tomaron las muestras para realizar los estudios inmunohistoquímicos.



La edad promedio de las pacientes con carcinoma triple negativo fue de 54 años (I.C. 95%, 50 – 58), con una mediana de 52, moda de 48, y una desviación estándar de 13,46.

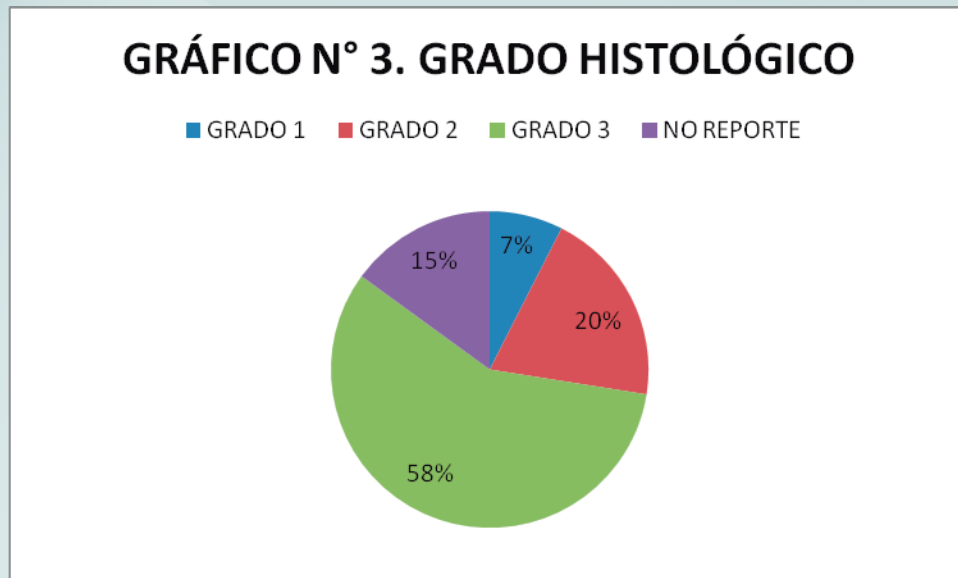
El cáncer de mama triple negativo muestra una relación mayor con el tipo histológico ductal infiltrante en un 67, 5% (I.C. 95%, 51,73-83,26), seguido por el lobulillar infiltrante en un 12,5% (I.C.95%, 4,18 - 26,80), medular en un 5% (I.C. 95%, 0,61 -16,92), y con menos relación el papilar, en un 2,5%, y el metaplásico fusocelular y escamoso, también en un 2,5% (I.C. 95%, 0,06 - 13,16). Se debe aclarar que en un caso no se pudo obtener reporte del tipo histológico del cáncer de mama triple negativo.¹³ Como se observa en el grafico N°2.





Con respecto al grado histológico en los CMTN, en el Hospital San Juan de Dios se reportaron 23 casos con grado 3, 8 casos con grado 2 y 3 casos con grado 1, tomando en cuenta que en 6 casos no se reportó el grado histológico, lo cual refleja que el cáncer de mama triple negativo presenta grados histológicos altos.

Como se observa en el Grafico N°.3



En la Tabla N° 2, se observa las características clínica y patológicas de los tumores de mama en mujeres jóvenes menores de 50 años, evidenciando que de las 72 pacientes, 16, un 22.2% de ellas presentaban negatividad para los tres receptores, es decir, en este grupo de pacientes los carcinomas de mama triple negativos tiene más importancia.

14

TABLA N° 2. DISTRUBUCIÓN DE LOS MARCADORES INMUNOHISTOQUIMICOS DE CARCINOMAS INVASORES DE MAMA DEN PACIENTES MENORES DE 50 AÑOS, DIAGNOSTICADAS EN EL 2006 EN EL HOSOSPITAL SAN JUAN DE DIOS

Característica	Número de pacientes (n)	Frecuencia relativa (%)
Grupo inmunohistoquímico	72	100
RE+ RP+ HER-	28	38.89
RE-RP-HER-	16	22.22
RE+ RP- HER-	7	9.72
RE+ RP- HER+	5	6.94
RE- RP+ HER-	1	1.39
RE- RP+ HER+	0	0.00



Por otra parte, la presencia de las diversas combinaciones de receptores evidenció, que la combinación de receptores de estrógenos y progesterona fue la más frecuente tanto en el grupo con metástasis como en el grupo sin la presencia de las mismas, seguida del grupo de los carcinomas (triple negativos) para todos los receptores para ambos grupos de comparación (Ver Tabla N°3).

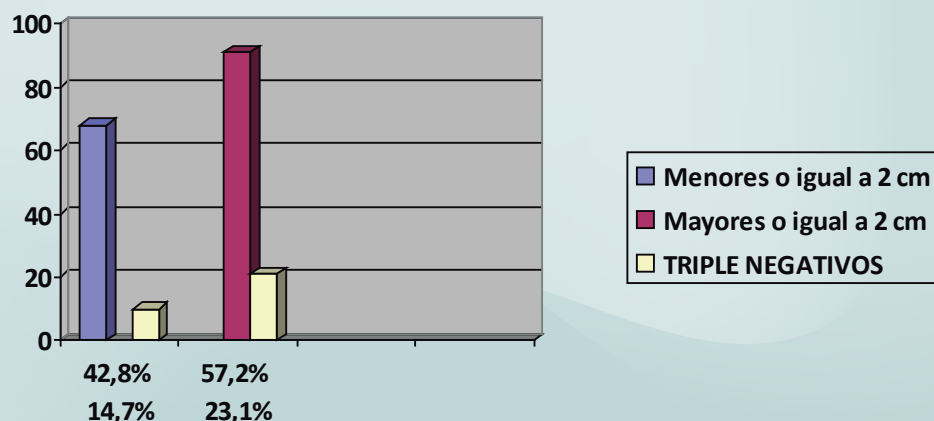
De los carcinomas de mama triple negativos estudiados se presentaron 10 casos con metástasis en el nivel ganglionar, es decir, el 32.25% de los casos y 6 con márgenes comprometidos, de los cuales 6 casos eran tipo histológico carcinoma ductal infiltran.¹³

TABLA N°3. Distribución de pacientes con cáncer de mama según metástasis y presencia de receptores. Hospital San Juan de Dios, 2006.

Receptores	Metástasis					
	No		Sí		Total	
	N	%	N	%	N	%
HERII (-) / RP (-) / RE (-)	31	19.4	10	16.9	41	18.7
HERII (-) / RP (+) / RE (+)	89	55.6	32	54.2	121	55.3
HERII (-) / RP (-) / RE(+)	12	7.5	7	11.9	19	8.7
HERII (-) / RP (+) / RE (-)	3	1.9	0	0.0	3	1.4
HERII (+) / RP (-) / RE (-)	13	8.1	4	6.8	17	7.8
HERII (+) / RP (+) / RE (+)	7	4.4	4	6.8	11	5.0
HERII (+) / RP (-) / RE (+)	5	3.1	2	3.4	7	3.2

Al evaluar el tamaño de la lesión tumoral se evidenció que los tumores con tamaño menor o igual a 2 cm fueron 68 pacientes es decir, el 42.8%, de los cuales el 14.7% eran carcinomas triple negativos, mientras que los tumores mayores a 2 cm representaron el 57.2%, de los cuales casi la cuarta parte, fueron carcinomas triple negativos (23.1%). (Ver Gráfico 4). Lo anterior traduce que entre más grande sea el tumor, mayor es la probabilidad de que sea triple negativo, documentándose que el 67.74% de los carcinomas triple negativos miden más de 2 cm.

GRÁFICO N° 4. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN TAMAÑO TUMORAL Y PRESENCIA DE RECEPTORES TRIPLE NEGATIVO. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS, 2006





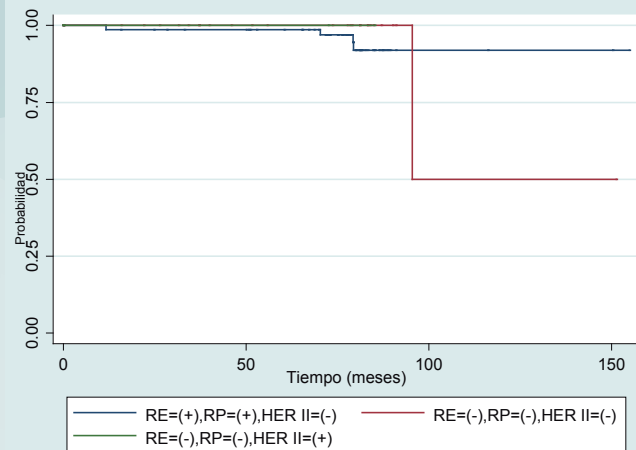
El análisis univariado para el desarrollo de metástasis, no demuestra que exista asociación significativa con la presencia de condiciones de edad, receptores, carcinoma in situ, o compromiso de márgenes, presencia de calcificaciones o grado tumoral, sin embargo la presencia de invasión linfática demostró que existe un riesgo incrementado de presentar peor pronóstico de la evolución del tumor (OR:7.76, IC95%2.01-32.64,p<0.001) (Ver Tabla N° 4).

TABLA N°4 .ANÁLISIS UNIVARIADO PARA EL DESARROLLO DE METÁSTASIS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS, 2006.

Variable	Categorías	OR	IC95%	P
Edad	<50	1.00	--	
	≥50	1.10	0.55-2.16	0.77
Receptores	HER II	1.10	0.46-2.62	0.81
	Progesterona	NC		
	Estrogenos	1.34	0.64-2.83	0.40
	Triple negative	0.85	0.36-1.97	0.68
Grado	1	1.00	--	
	2	0.75	0.32-1.73	0.50
	3	0.56	0.22-1.41	0.22
Tamaño (cm)	<2	1.00	--	
	2 a 5	1.26	0.54-2.92	0.58
	Mayor a 5	1.40	0.54-3.63	0.49
Carcinoma in situ		0.89	0.39-2.0	0.75
Invasión	Vascular	2.54	0.59-11.25	0.15
	Linfática	7.76	2.01-32.64	<0.001
	Nerviosa	2.00	0.41-10.3	0.32
Compromiso de márgenes		1.91	0.68-5.40	0.17
Calcificaciones		1.40	0.44-4.27	0.52

SUPERVIVENCIA

La evaluación de las curvas de supervivencia según la presencia combinada de los diversas expresiones de receptores evaluados evidenció una supervivencia a 60 meses para el grupo con receptores de progesterona y estrogénicos positivos de 89.0%(IC95 %79.3-94.4), una supervivencia para el grupo con únicamente la expresión de receptores HER II de 100.0% y una supervivencia de 75.4%(IC95%53.0-88.2) para el grupo sin ninguno de los tres receptores expresados. La comparación de la supervivencia para cada uno de los grupos no evidenció diferencias significativas (p=0.90) (Gráfico 5).



Se evidenció que los factores que influyeron de forma significativa en la reducción de la supervivencia fueron la presencia de metástasis a otros órganos (HR: 37.57 IC95% 8.29-170.36) y la ausencia de expresión de receptores de estrógenos, progesterona y HER II (HR: 3.59 IC95% 1.16-11.1). Ver tabla 5

Según los diversos estadios se evidenció, una supervivencia a los 60 meses de 96.0%(IC95%74.8-99.4), de 82.6%(IC95%69.3-90.6) para las pacientes con estadio II y un 87.5%(IC95%70.1-95.1) para las pacientes con estadio III. Solo dos pacientes contaron con estadio IV las cuales no alcanzaron a una supervivencia a los 60 meses.

Como lo indica la Tabla N°5, observaremos los factores que determinan la supervivencia en estas pacientes.

TABLA N°5. DETERMINACIÓN FACTORES ASOCIADOS EN SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. HOSPITAL 2006-2012 años

	HR	IC95%	Valor p	HR ajustado	IC95%	Valor p
Receptores estrogénicos	0.65	0.24-1.74	0.40			
Receptores progesterona	0.56	0.23-1.38	0.21			



Receptores HER II	NC					
Triple negativo	1.99	0.76-5.25	0.16	3.59	1.16-11.1	0.03
Invasión linfática	0.58	0.17-2.01	0.39			
Invasión vascular	0.50	0.07-3.79	0.51			
Invasión nerviosa	0.65	0.09-4.90	0.78			
Calcificaciones	0.46	0.06-3.46	0.45			
Grupo de edad (años)						
Menor a 50	1.0			1.0		
Mayor o igual a 50	1.31	0.47-3.67	0.61	1.30	0.36-4.66	0.68
Tipo histológico						
Ductal	1.4	0.46-4.2	0.55			
Tamaño patológico (cm)						
Menor a 2	1.0			1.0		
De 2 a 5	2.34	0.58-9.35	0.23	2.01	0.06-66.12	0.69
Mayor a 5	7.71	1.67-35.61	<0.01	0.38	0.02-9.25	0.55
Ganglios positivos	3.86	1.23-12.16	0.02	0.93	0.21-4.06	0.93
Metástasis	25.54	8.36-77.96	<0.01	37.57	8.29-170.36	<0.01
Terapia Neoadyuvante	2.51	0.80-7.83	0.11	0.56	0.02-17.85	0.74
Estadio						
I	1.0			1.0		
II	2.2	0.5-10.4	0.30	0.02	0.00-12.95	0.24
III	2.2	0.4-11.2	0.34	0.56	0.05-48.79	0.78
IV	30.6	4.1-225.4	<0.01	NC		

1. DISCUSIÓN

En Latinoamérica, el cáncer de mama es la causa más frecuente de cáncer y la principal causa de mortalidad en mujeres.^{15,16} En nuestro país, la enfermedad aparece más temprana y en una fase más avanzada.¹³

Desde el punto de vista clínico se ha encontrado como el factor pronóstico más importante para establecer la supervivencia de las pacientes, a la presencia de metástasis en los ganglios regionales. El estado de los ganglios es por tanto, un indicador de la evolución de la enfermedad.⁴ El 32.25% de las mujeres con carcinomas triple negativos presentan metástasis ganglionares al momento del diagnóstico.



Es más frecuente y estadísticamente significativo, una edad menor y presencia de metástasis ganglionares, aspecto que enfatiza una mayor agresividad de la enfermedad de acuerdo a la edad. Esto está influenciado por el grupo de pacientes premenopáusicas en el cual algunos subtipos de carcinomas (HER-2 positivos y los triples negativos) representan formas agresivas de la enfermedad.

El segundo factor pronóstico más importante es el tamaño del tumor .¹⁷ Llama la atención que el 67.74% de los carcinomas triple negativos miden más de 2 cm, siendo un factor predictor de la mortalidad.^{15,16}

En cuanto al tipo histológico los más frecuentes fueron el carcinoma ductal y el lobulillar tal como se reporta en la literatura.

Destaca que la edad de presentación de los tumores de mama triple negativos, concuerda con lo expuesto en la bibliografía, así como con investigaciones en diferentes poblaciones. Por ejemplo, un estudio en California, EEUU, determinó que la media para la edad de presentación de este cáncer es de 54 años.¹⁸ Esto es de gran importancia, ya que este tumor afecta a mujeres sustancialmente más jóvenes que los otros tipos de cáncer de mama.

Los carcinomas de mama triple negativos representaron en este estudio un 18% (I.C95%, 12,79 - 23,40) de los tumores detectados ese año.¹³ Esta frecuencia es más alta comparada con la que se expone en la bibliografía, de un 15%,⁸ y con la del estudio efectuado en California, en donde fue del 12.5% .^{19,20} Tal diferencia puede tener principalmente dos explicaciones: la genética distinta de las poblaciones estudiadas, o que el manejo de las muestras genere falsos negativos. Cuando se manipulan las muestras se pueden presentar problemas en el proceso de fijación de los tejidos,²¹ lo cual conlleva la obtención de un porcentaje más alto de falsos negativos para las pruebas de receptores hormonales y, por lo tanto, la mostración de una incidencia mayor en cuanto a carcinomas de mama triple negativos. En las mujeres menores de 50 años ésta incidencia puede llegar hasta un 22% de los casos.² Diversos estudios han encontrado una mayor incidencia de carcinomas triple negativos y específicamente de carcinomas de mama basaloides en mujeres premenopausicas .²²

Con respecto al grado histológico, se reporta que más de la mitad de los carcinomas ductales son mal diferenciados,^{21,22} lo que concuerda con el presente estudio, en el cual un 62,9% de los carcinomas ductales triple negativo son mal diferenciados.

Los carcinomas de mama triple negativos, son un grupo de tumores agresivos que se manifiestan a edad más temprana, con una mayor tendencia a tener ganglios axilares comprometidos, de mayor tamaño, con grado histológico alto, principalmente son carcinomas ductales infiltrantes, y se presentan en Costa Rica con mayor incidencia que en otros lugares.¹⁴

Según un estudio publicado de pacientes kurdos de Irán, con cáncer de mama triple negativos entre 2009 y 2015, la supervivencia general fue del 62%. Dos publicaciones adicionales han informado una supervivencia global a los 5 años de entre 59-77% en pacientes con enfermedad triple negativa.²³

Otro estudio informó que la supervivencia global a los 5 años fue del 77% para las mujeres afroamericanas y del 72% para las mujeres caucásicas y mucha de esta supervivencia se debe a estadios tardíos por baja captación a tiempo,²³ se estima que con un diagnóstico temprano la tasa de supervivencia, podría llegar hasta en 90%.²⁴

Por otro lado, otro estudio revela que en Shanghai los tumores de mama estaban directamente relacionados con el Índice de Masa Corporal y sobre todo evidenció ser un factor determinante para la sobrevida.²⁵



CONCLUSIONES

Los carcinomas de mama triple negativos, representan 18 por 100 mujeres (I.C. 95%, 12,79 - 23,40) en Costa Rica¹³ y en mujeres jóvenes es de 22,22¹⁴

Al evaluar la supervivencia global para los pacientes con cáncer de mama triple negativos, fue de 75.4%(IC95%53.0-88.2) , a los 60 meses de seguimiento. La supervivencia general de 86.4%(IC95% 78.8-91.4) tomando en cuenta todos los grupos de pacientes según la expresión de receptores . A los 144 meses de seguimiento la supervivencia se mantuvo estable en 66.7%(IC95%29.5-88.2) hasta el final del periodo de observación.

La tasa de supervivencia encontrada en nuestro estudio, es similar al de otros países, pero podría ser mejor con un diagnóstico temprano.²⁴

La mayor mortalidad en pacientes con cáncer de mama de esta cohorte está en relación al diagnóstico tardío de la enfermedad y al estadio clínico, lo cual coincide con otros estudios.

Los estudios inmunohistoquímicos por si mismos no predicen la mortalidad.

Hay una relación significativa entre mortalidad, estadio y carcinomas triple negativos.

AGRADECIMIENTOS A:

Dr. Roy Wong McClure.

Dr. Ernesto Jiménez Montero.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud. (2008). Incidencia de tumores malignos más frecuentes en mujeres en Costa Rica 1995-2006. Unidad de Estadística, Registro Nacional de Tumores.
2. Corvalan, A. (2007). Gene expression profiles for therapeutic decisions in breast cancer. *Revista Médica de Chile*, 135 (2), 257-263.
3. Hayes, D., & Thor, A. (2002). c-erbB-2 in breast cancer: development of a clinically useful marker. *Seminars in oncology*, 29 (3), 231-245.
4. Kumar, V., Abbas, A., & Fausto, N. (2005). *Patología Estructural y Funcional* (8va ed.) España: Editorial Elsevier.
5. Slamon, D., Leyland, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., ... & Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine*, 344, 783-792.
6. Harvey, JM., Clark, GM., Osborne, CK., & Allred, DC. (1999). Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 17 (5):1474-81.



7. Reis-Filho, J., & Tutt, A. N. (2008). Basal-like breast cancer: a critical review. *Histopathology*, 52 (1), 108-118.
8. Cleator S, Heller W, Coombes C. Triple negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 235-244.
9. Mieog, J., Van der Hage, J., Putter, H., Bartelink, H. Van de Vijver, M., & Van de Velde, C. (2008). Impact of histological grade on prognosis in very young breast cancer patients: pooled analysis of four EORTC trials. *European Journal of Cancer Supplements*, 6, 194.
10. Brennan, M., French, J., Houssami, N., Kirk, J., & Boyages, J. (2005). Breast Cancer in Young Women. *Aust Fam Physician*, 34(10), 851-5.
11. Samphao, S., Wheeler, A., Rafferty, E., Michaelson, JS., Specht, MC., ... & Smith BL. (2009). Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am J Surg*, 198, 538- 43.
12. Pollán, M. (2010). Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat*, 126, 3-6.
13. Quirós, J., Jiménez, Y., Jiménez, E., Monge, M., & Salazar, L. (2010). Carcinomas triple negativos de la glándula mamaria: características clínico-patológicas. *Acta Medica Costarricense*, 52 (2), 90-95.
14. Quirós, J. Jiménez, I. Ramirez, B. Cáncer de mama en mujeres jóvenes características clínicas y patológicas. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica ISSN Impreso: 1659-2441. Volumen 4, Numero 2, (2010).*
15. Amadou, A., Torres, G., Hainaut, P., & Romieu, I. (2014). Breast cancer in Latin America: global burden, patterns, and risk factors. *Salud Publica Mex*, 56, 547-554.
16. Krishnan, S., Madsen, E., Porterfield, D., & Varghese, B. (2013). Advancing cervical cancer prevention in India: Implementation science priorities. *The Oncologist*, 18, 1285-1297.
17. Brennan, M., French, J., Houssami, N., Kirk, J., & Boyages, J. (2005). Breast Cancer in Young Women. *Aust Fam Physician*, 34(10), 851-5.
18. Carmichael, A., & Bates, T. (2004). Obesity and breast cancer: a review of the literature. *The Breast*, 13: 85-92.
19. Bauer K, Brown M, Cress R, Parise C, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. *Cancer*. 2007; 109: 1721-1729.
20. Zhu, W., Perez, E., Hong, R., Li, Q., & Xu, B. (2015). Age-Related Disparity in Immediate Prognosis of Patients with Triple-Negative Breast Cancer: A Population-Based Study from SEER Cancer Registries. *PLoS One*, 10(5). doi:10.1371/journal.pone.0128345.
21. Jiménez, G., Villalobos, M., Jiménez, E., & Palma, W. (2007). Determinación de la efectividad de cinco protocolos de extracción de ADN a partir de material parafinado para estudios moleculares. *Rev med UCR*, 1, 10-19.
22. Irvin, W., & Carey, L. (2008). What is triple-negative breast cancer? *Eur J Cancer*, 44, 2799- 805.
23. Nasrin Amirifard¹, Edris Sadeghi^{*}, Mansour Choubsaz (2016). Triple-Negative Breast Cancer Survival in Kurdish Patients Nasrin Amirifard¹, Edris Sadeghi^{*}. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS) ISSN 2320-6691 (Online) Sch. J. App. Med. Sci., 2016; 4(7F):2732-2735*
24. Mary Jo Lund Æ Katrina F. Trivers Æ Peggy L. Porter Æ Ralph J. Coates Æ Brian Leyland-Jones Æ Otis W. Brawley Æ Elaine W. Flagg Æ Ruth M. O'Regan Æ Sheryl G. A. Gabram Æ J. William Ele (2008). Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA
25. Ping-Ping Bao¹ • Hui Cai² • Peng Peng¹ • Kai Gu¹ • Yinghao Su² • Xiao-Ou Shu² • Ying Zheng¹ (2015). Body mass index and weight change in relation to triple-negative breast cancer survival