

Supervivencia global en pacientes con cáncer de mama triple negativo en etapas tempranas

Overall survival in patients with early-stage triple-negative breast cancer

Noyde Batista Albuerne^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2234-5689>

Jorge Luis Soriano García¹ <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Raúl Tacoronte Martínez² <https://orcid.org/0000-0003-3891-9752>

Iván Ramón Concepción¹ <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

Mayte Lima Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Joaquín González González¹ <https://orcid.org/0000-0002-5862-3740>

Dayanis Duvergel Calderín³ <http://orcid.org/0000-0003-4452-5493>

María Caridad de Armas Fernández³ <http://orcid.org/0000-0003-0785-0908>

Jorge Lázaro Loys Fernández⁴ <https://orcid.org/0000-0003-2538-4584>

Susel Quesada Peña⁵ <https://orcid.org/0000-0002-8491-7945>

¹Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

²Hospital "Aleida Fernández". Güines, Mayabeque, Cuba.

³Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Servicio de Anatomía Patológica. La Habana, Cuba.

⁴Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Servicio de Cirugía General. La Habana, Cuba.

⁵Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Sección de Bioestadística, Departamento de Investigaciones. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: noydeb@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama con inmunofenotipo triple negativo, suele ser el de peor pronóstico.

Objetivo: Evaluar la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama triple negativo, según características de paciente, tumor, y tratamiento.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, observacional y retrospectivo, en 285 pacientes atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital “Hermanos Ameijeiras”. La variable principal de análisis fue la supervivencia global.

Resultados: Las variables más frecuentes fueron: pacientes mayores de 50 años (75,5 %), color de piel blanca (65,9 %), carcinoma ductal infiltrante (81,7 %), estadios II A (33,1 %), tamaño tumoral menor de cinco centímetros (45,9 %), ganglios axilares negativos (59,7 %), grado de diferenciación III (83,8 %), y tratamiento quirúrgico con quimio-radioterapia (51,0 %). La supervivencia global a cinco, y diez años fue 75,9 % (IC 95 %- 73,2; 78,6) y 65,1 % (IC 95 %- 61,7; 68,5), respectivamente. Las variables asociadas a mejor supervivencia, y estadísticamente significativas fueron: edad inferior a 50 años, color de piel blanca, tumores menores de 2 cm, ganglios negativos, etapas clínicas I-II, y sin permeación vascular, así como aquellas que recibieron quimioterapia, con esquemas que contenían antraciclinas, y combinación de cirugía con quimio-radioterapia ($p < 0,05$).

Conclusiones: Las características clínicas y demográficas de las pacientes, y los resultados en términos de supervivencia son similares a lo reportado en la literatura internacional. Se necesitan otros estudios en la búsqueda de nuevos factores pronósticos y predictivos.

Palabras clave: cáncer de mama; triple negativo; supervivencia; factores pronósticos; quimioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer of triple-negative immunophenotype is usually the one with the worst prognosis.

Objective: Evaluate overall survival in triple-negative breast cancer patients based on characteristics of the patient, the tumor and the treatment.

Methods: An observational retrospective longitudinal descriptive study was conducted of 285 patients attending the Oncology Service of Hermanos Ameijeiras Hospital. The main variable analyzed was overall survival.

Results: The most frequent variables were the following: patients aged over 50 years (75.5%), white skin color (65.9%), infiltrating ductal carcinoma (81.7%), stages II A (33.1%), tumor size under five centimeters (45.9%), negative axillary ganglia (59.7%), degree of differentiation III (83.8%), and surgical treatment with chemoradiotherapy (51.0%). Overall survival at five and ten years was 75.9% (CI 95%- 73.2; 78.6) and 65.1% (CI 95%- 61.7; 68.5), respectively. The following variables were statistically significant and associated to better survival: age under 50 years, white skin color, tumors under 2 cm, negative ganglia, clinical stages I-II, and no vascular permeability, as well as chemotherapy with regimens containing anthracycline, and surgery combined with chemoradiotherapy ($p < 0.05$).

Conclusions: The clinical and demographic characteristics of the patients and the survival results are similar to those reported in the international literature. Further studies are required to continue searching for new prognostic and predictive factors.

Key words: breast cancer, triple negative, survival, prognostic factors, chemotherapy

Recibido: 22/07/2020

Aceptado: 24/08/2020

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer, y representa un problema de salud en el mundo.⁽¹⁾ Se caracteriza por ser una

enfermedad heterogénea y en diferentes estudios genéticos se han definido varios subtipos.^(2,3)

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es uno de los subtipos, que representa entre 10 y 20 % de todos los casos diagnosticados. Es más frecuente en pacientes jóvenes y de piel negra,⁽⁴⁾ aunque otros estudios demuestran que en poblaciones caucásicas predomina en pacientes de mayor edad.⁽⁵⁾ Se caracteriza por la ausencia de expresión de receptores de estrógeno, progesterona y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER2*, siglas en inglés). Comúnmente sobre expresa citokeratina 5/6, 14,17, y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*, siglas en inglés).^(4,5,6,7)

El 90 % de pacientes con CMTN, tienen carcinomas, del tipo ductal infiltrante, con características histológicas típicas dadas por alto grado de proliferación, pobremente diferenciados con necrosis (Grado III), atipia marcada con estroma miofibroblástico, o linfocítico con bordes irregulares. Se describen varios tipos histológicos: metaplásicos, medulares, adenoideo quístico y apocrino.⁽⁴⁾

En los últimos años, el CMTN ha despertado gran interés debido a la escasa eficacia de la quimioterapia citotóxica como única modalidad de tratamiento.⁽⁸⁾ Se caracteriza por ser más agresivo que otros subtipos de cáncer de mama, y con un peor pronóstico.^(4,5,6,7,8) Se realizaron estudios de la expresión de genes, con el propósito de definir biomarcadores pronósticos y predictivos, que clasifican el CMTN en: basal-like 1 y 2 (BL1, BL2), inmunomodulador (IM), mesenquimal (M), mesenquimal stem-like (MSL, siglas en inglés), y receptores de andrógenos luminales (LAR, siglas en inglés).⁽⁹⁾ Algunos estudios posteriores, evalúan perfiles de ARNm, y son capaces de reclasificar este subtipo aún más, y definen cuatro subtipos estables, y clínicamente relevantes de CMTN caracterizados por firmas moleculares distintas: luminal-receptor androgénico (LAR, siglas en inglés), mesenquimal (MES), “basal-like” immuno-suprimido (BLIS, siglas en inglés), y “basal-like” immuno-activado (BLIA, siglas en inglés). Los tumores BLIS y BLIA tienen los peores y mejores pronósticos, respectivamente, (independientemente de otros factores pronósticos conocidos), en comparación a los otros subtipos.⁽¹⁰⁾ Los resultados obtenidos en ensayos clínicos recientes, con la utilización de terapias dirigidas, demuestran que el uso de inhibidores de receptores de

andrógenos, poly-ADP-ribose-polymerase-1(PARP), y la inmunoterapia dirigida a la inhibición del ligando 1 de la proteína de muerte celular programada (PD-L1), pueden ser efectivos en algunas pacientes con sobre expresión de receptores de andrógenos, mutación del BRCA-1, o sobre expresión de PD-L1, respectivamente.^(11,12,13)

Al revisar las bases de datos nacionales e internacionales disponibles en la plataforma nacional de salud (INFOMED), no se encuentra ningún estudio que aborde el tema del cáncer de mama triple negativo en el país, incluyendo las características clínicas y epidemiológicas de este subtipo en el contexto nacional. De ahí, que el objetivo fue evaluar la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama triple negativo, según características de paciente, tumor, y tratamiento.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, observacional y retrospectivo de todas las pacientes con diagnóstico de CMTN atendidas en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (HHA), en el período comprendido de enero del 2006 a diciembre del 2015. Se diagnosticaron 2522 pacientes con cáncer de mama, y de estas, 335 pacientes presentaron CMTN (13 %), que constituyeron el universo de estudio. No se incluyeron 50 pacientes por las causas mostradas en la figura 1. La muestra fue conformada por 285 pacientes.

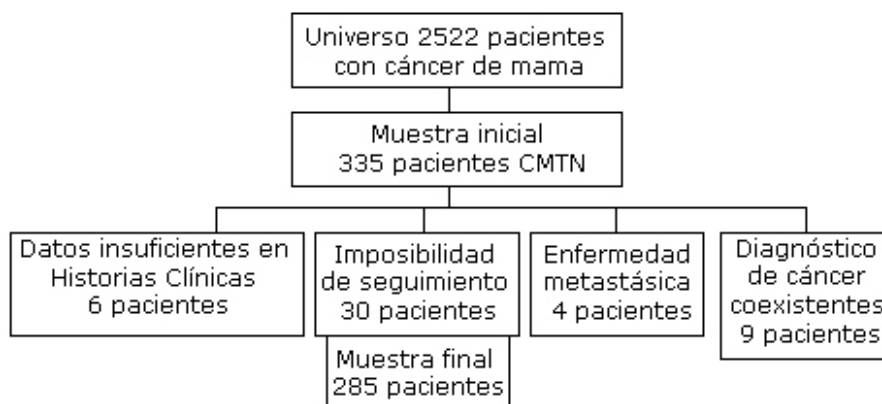


Fig. 1- Universo y muestra de pacientes con cáncer de mama y CMTN. Hospital “Hermanos Ameijeiras”.

Procedimientos para la recogida de la información

Se revisaron las historias clínicas de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, y tratados en el servicio, luego de la identificación en los archivos hospitalarios, y el registro hospitalario de cáncer del HHA. Luego se obtuvo la información para la confección de la base de datos, y se completaron con los del Registro Nacional de Cáncer. Aquellos casos con diagnóstico histológico de CMTN, fueron revisados y confirmados por las dos patólogas que conforman el equipo de investigación. Para ser confirmado como CMTN, se necesitó que la expresión de receptor de estrógeno (RE), tuviese marcación en menos del 1 % de las células tumorales, expresión de receptor de progesterona (RP), en menos del 1 % de las células tumorales, y al HercepTest, no se observa marcación o está presente en menos de un 10 % de las células tumorales (comúnmente considerado como 0).

Definición y operacionalización de las variables

Se consideraron como variables de salida primarias, aquellas relacionadas con características de las pacientes, el tumor y los tratamientos, supervivencia global, y los factores asociados.

Características de las pacientes:

- Edad: < 50 años y \geq 50 años.
- Color de la piel: blanca, mestiza, y negra.

Características del tumor:

- Tipo histológico; Grado histológico: I, II, y III; Ki-67: < 20 % y \geq 20 %.
- Permeación vascular y linfática: Presente (sí), Ausente (No).
- Tamaño tumoral: T1b, T1c, T2, T3, T4.
- Estado ganglionar: N0, N1, N2, N3.
- Estadios clínicos: IA, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC.

Características de los tratamientos

- Tratamiento: Cirugía, cirugía más quimioterapia, cirugía más quimio-radioterapia.
- Tratamiento quirúrgico: cirugía conservadora, y cirugía no conservadora.
- Radioterapia adyuvante: Sí y No.
- Esquemas de quimioterapia: antraciclinas, taxanos, antraciclinas más taxanos, otros esquemas, y no tratamiento de quimioterapia.

Análisis estadístico

Se utilizaron las planillas de recolección de datos de las pacientes incluidas. Con la información acoplada se confeccionó una base de datos en formato Excel de Microsoft Office 2007®, que posteriormente se exportó al sistema SPSS versión 20.0 para su análisis. Para las variables cualitativas, se utilizaron medidas de resúmenes (por cientos, cifras absolutas) y para las variables cuantitativas, la media, desviación estándar, mediana, rango y valores mínimos y máximos.

Las funciones de supervivencia fueron estimadas por el método de Kaplan Meier y contrastadas con el test de Log-rank. En los casos donde se cruzaron las curvas de supervivencia, se utilizó la prueba de Breslow. Se estimaron las medianas de supervivencia, y los IC 95 %, correspondientes. Se empleó un nivel de significación $\alpha = 0,05$ en todas las pruebas de hipótesis. Los resultados son presentados en tablas, figuras y gráficos para la mejor interpretación de los mismos.

Aspectos éticos

El estudio contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de Investigaciones del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, quienes revisaron la calidad del proyecto y el adecuado cumplimiento de sus procedimientos. La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos. Los procedimientos terapéuticos aplicados a los pacientes fueron explicados inicialmente, o cuando hubo que realizar algún cambio en el tratamiento, y están contemplados en el

consentimiento informado asistencial, que fueron firmados por todas las pacientes incluidas en el estudio. De ahí que no fuera necesario solicitar un consentimiento informado a las pacientes específicamente para esta investigación. Se utilizó información de historias clínicas y se respetó la confidencialidad.

Resultados

Se diagnosticaron 285 pacientes con cáncer de mama triple negativo en el periodo estudiado. Las características clínicas-patológicas son mostradas en la tabla 1. La mediana de la edad fue de 61 años (29-94), y el 74,7 % tenía 50 años o más. Predominaron las pacientes de color de piel blanca (65,9 %), con carcinoma ductal infiltrante (82,5 %), grado histológico III (84,2 %), Ki-67 mayor del 20 % (95,1 %) y permeación vascular y linfática (66,7 %). La media del tamaño tumoral fue de 3,91 cm, con un 46,0 % de las pacientes con T₂, y el 60,0 % con ganglios negativos. Se observó con mayor frecuencia, el estadio II a (33,7 %).

Tabla 1- Variables relacionadas con las características de las pacientes y el tumor
(n = 285)

Características de las pacientes (n = 285)		Número	(%)
<i>Estadísticos de la edad (Mediana; Rango; Mín., Máx.) 61 años; 65; 29, 94)</i>			
Edad (grupos)	< 50	72	25,3
	≥ 50	213	74,7
Color de piel	Blanca	190	65,9
	Mestiza	59	21,0
	Negra	36	13,1
Tipo histológico al diagnóstico	Carcinoma ductal infiltrante	235	82,5
	Carcinoma metaplásico	16	5,6
	Carcinoma apocrino	9	3,2
	Carcinoma papilar	7	2,5
	Carcinoma ductolobulillar	6	2,1
	Carcinoma medular	6	2,1
	Carcinoma lobulillar infiltrante	5	1,8
	Carcinoma coloide	1	0,3
Grado histológico al diagnóstico	Grado I	3	1,1
	Grado II	42	14,7
	Grado III	240	84,2
Ki 67	< 20 %	14	4,9
	≥ 20 %	271	95,1
Permeación vascular y linfática	Si	190	66,7
	No	95	33,3
<i>Estadísticos del tamaño tumoral al diagnóstico (Media, Desviación Estándar; Rango cm.) 3,91 cm (1.0; 2.0 - 6.0)</i>			
T _{1b}		9	3,2
T _{1c}		95	33,3
T ₂		131	46,0
T ₃		14	4,9
T ₄		36	12,6
<i>Afectación ganglionar</i>			
Ganglios positivos		114	40,0
N ₁		50	17,5
N ₂		35	12,3
N ₃		29	10,2
Ganglios negativos		171	60,0
Estadios clínicos al diagnóstico	IA	71	24,9
	IIA	96	33,7
	IIB	26	9,1
	IIIA	34	11,9
	IIIB	29	10,2
	IIIC	29	10,2

En la tabla 2 se exponen las principales características de los tratamientos recibidos. A todas las pacientes se les realizó tratamiento quirúrgico, y la técnica más empleada fue la mastectomía radical modificada. Al 51,4 % de las pacientes se les planificó la radioterapia, mientras la mayor frecuencia se observó en la con esquemas secuenciales de antraciclinas con taxanos, y la combinación de la cirugía más quimioterapia y radioterapia.

Tabla 2- Variables relacionadas con el tratamiento de las pacientes estudiadas
(n = 285)

Característica	Número	(%)
<i>Tratamiento al diagnóstico</i>		
Solo cirugía	16	5,6
Cirugía + QT	124	43,5
Cirugía + QRT	145	50,9
<i>Tratamiento quirúrgico inicial (n=285)</i>		
Mastectomía radical modificada	218	76,5
Cirugía conservadora	67	23,5
<i>Tratamiento con radioterapia adyuvante</i>		
Si	145	51,4
No	140	48,6
<i>Esquemas de quimioterapia</i>		
Antraciclinas	110	38,5
Taxanos	6	2,1
Antraciclinas +Taxanos	122	42,8
Otros esquemas	31	10,9
No tratamiento	16	5,6

QT: Quimioterapia, QRT: Quimioterapia y Radioterapia

En la figura 2, se muestra que la supervivencia global a los 5 años fue 75,9 % (IC 95 %- 73,2; 78,6), y a los 10 años, de 65,1 % (IC 95 %- 61,7; 68,5). No se ha alcanzado la mediana de supervivencia global.

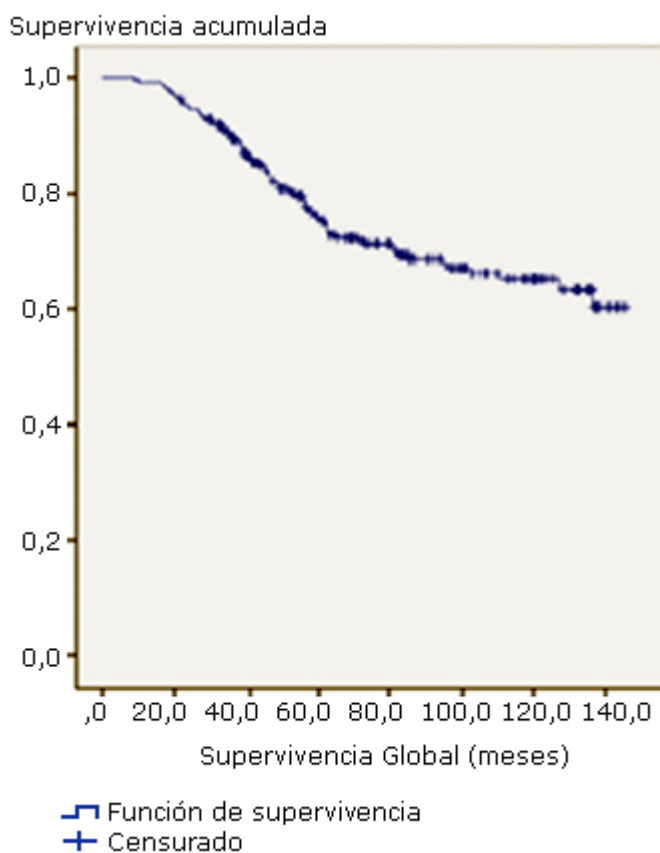


Fig. 2- Supervivencia Global. Cáncer de Mama Triple Negativo.

En la tabla 3, se muestra el análisis de las variables demográficas y del tumor, relacionadas con la supervivencia global, donde se observaron SV significativamente mayores en pacientes menores de 50 años, color de la piel blanca, con carcinoma medular, tumores menores de 2 cm, ganglios negativos, etapas clínicas iniciales, grado histológico II, bajo índice de proliferación, y sin permeación vascular y linfática. En todos los casos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de supervivencia ($p < 0,05$).

Tabla 3- Análisis de los factores pronósticos de la supervivencia global

Variables	n	Supervivencia a los 5 años		Supervivencia a los 10 años		Log-Rank
		%	IC 95 %	%	IC 95 %	
<i>Edad</i>						
< 50 años	72	86,4	(82,2 - 90,6)	72,3	(65,3-79,3)	$p = 0,024$
> 50 años	213	72,3	(69,0 - 75,6)	62,7	(58,8-66,6)	
<i>Tipo Histológico</i>						
CDI	235	77,8	(74,8 - 80,7)	65,9	(62,0-69,8)	$p = 0,025$
CLI	5	30,0	(6,1- 53,9)	0,0	- -	
CDL	6	62,5	(41,2- 83,8)	62,5	(41,2-83,8)	
CMed	6		100,0		100,0	
CM	16	53,2	(38,2- 68,2)	53,2	(38,2-68,2)	
CA	9	66,7	(51,0 - 82,4)	55,6	(39,0-72,2)	
CP	7	85,7	(72,5- 98,9)	85,7	(72,5-98,9)	
<i>Color de la piel</i>						
Blanca	190	80,0	(76,9-83,1)	68,7	(64,6-72,8)	$p < 0,01$
Negra	36	50,6	(42,3-58,9)	40,7	(32,2-49,2)	
Mestiza	59	79,4	(73,8-85,0)	71,6	(64,0-79,2)	
<i>Tamaño Tumoral</i>						
T1b	9	100	- -	100	- -	$p < 0,01$
T1c	95	87,3	(83,7-90,9)	79,5	(74,4-84,6)	
T2	131	79,1	(75,3-82,9)	65,3	(59,8-70,8)	
T3	14	78,8	(65,4-92,2)	56,3	(39,8-72,8)	
T4	36	28,8	(21,1-36,5)	22,7	(15,5-29,9)	
T4	36	28,8	(21,1-36,5)	22,7	(15,5-29,9)	
<i>Ganglios</i>						
0	171	87,4	(84,7-90,1)	84,5	(81,4-87,6)	$p < 0,01$
1-3	50	88,7	(83,9-93,5)	55,7	(45,8-65,6)	
4-9	35	59,7	(51,4-68,0)	47,6	(38,4-56,8)	
10 y más	29	15,3	(8,4-22,2)	7,7	(2,5-12,9)	
<i>Etapa clínica</i>						
Ia	71	97,1	(95,1-99,1)	97,1	(95,1-99,1)	$p < 0,01$
Ila	96	90,0	(86,6-93,4)	76,7	(70,4-82,9)	
Ilb	26	100,0	- -	72,7	(60,9-84,5)	
IIla	34	72,5	(64,7-80,3)	55,4	(45,6-65,2)	
IIlb	29	32,4	(23,5-41,3)	28,4	(19,8-37,0)	
IIlc	29	15,3	(8,4-22,2)	7,7	(2,5-12,9)	
<i>Grado histológico</i>						
I	3	66,7	(39,5-93,9)	66,7	(39,5-93,9)	$p = 0,554$
II	42	81,3	(74,8-87,8)	74,5	(67,0-82,0)	
III	240	75,0	(72,0-78,0)	63,3	(55,8-70,8)	
III	240	75,0	(72,0-78,0)	63,3	(55,8-70,8)	
<i>Ki67</i>						
< 20 %	14	92,9	(86,0-99,8)	92,9	(86,0-99,8)	$p = 0,055$
> 20 %	271	74,9	(72,1-77,7)	63,4	(59,8-67,0)	
<i>PVL</i>						
Si	190	68,8	(65,1-72,5)	55,2	(50,6-59,8)	$p < 0,01$
No	95	88,7	(85,3-92,1)	82,9	(78,7-87,1)	

Leyenda: CDI-carcinoma ductal infiltrante, CLI-carcinoma lobulillar infiltrante, CDL-carcinoma ductolobulillar, CMed-carcinoma medular, CM-carcinoma metaplásico, CA-carcinoma apocrino, CP-carcinoma papilar, PVL-permeación vascular y linfática.

En las variables relacionadas con la supervivencia global y el tratamiento, la mayor supervivencia fue en las pacientes que recibieron quimioterapia,

tratamiento combinado con cirugía y quimioterapia, y las tratadas con esquemas que contenían antraciclinas (Tabla 4).

Tabla 4- Supervivencia global. Tratamientos

Variables	Supervivencia a los 5 años		Supervivencia a los 10 años		Log-Rank
	%	IC 95 %	%	IC 95 %	
<i>Quimioterapia</i>					
Si	77,5	(74,8-80,2)	68,5	(65,1-71,9)	$p < 0,01$
No	50,0	(37,5-62,5)	20,8	(9,3-32,3)	
<i>Esquemas de quimioterapia</i>					
Antraciclinas	86,8	(83,5-90,1)	77,4	(72,9-81,9)	$p < 0,01$
Taxanos	50,0	(29,6-70,4)	50,0	(29,6-70,4)	
Antraciclinas + taxanos.	68,4	(63,6-73,2)	59,8	(53,8-65,8)	
Otros esquemas	80,6	(72,7-88,5)	69,3	(59,1-79,5)	
No tratamiento	50,0	(37,5-62,5)	20,8	(9,3-32,3)	
<i>Tratamiento al diagnóstico</i>					
Cirugía	50,0	(37,6-62,4)	20,8	(9,3-32,3)	$p < 0,01$
Cirugía + QT	91,5	(89,0-94,0)	88,0	(84,3-91,7)	
Cirugía + QRT	66,0	(61,8-70,2)	53,7	(48,9-58,5)	

Leyenda: QT: Quimioterapia, QRT: Quimioterapia y Radioterapia.

Discusión

Durante un periodo de 10 años, en el HHA se diagnosticaron 2522 pacientes con cáncer de mama, de las cuales un 13 % fueron CMTN, donde la mayoría fueron de piel blanca y mayores de 50 años, con un pico de incidencia de 70 años y más. Aunque la frecuencia del CMTN en mujeres afrodescendientes varía en relación con las diferentes regiones a nivel mundial, la incidencia con respecto a otros grupos raciales o étnicos es mayor, sobre todo en las pacientes menores de 50 años. Otro tanto sucede, en pacientes afroamericanas. Sin embargo, el patrón de presentación es diferente cuando se evalúan los estudios en pacientes descendientes de europeos. Los resultados presentados en la actual serie son más similares a estos últimos. (3,4,14,15,16)

En Cuba, desde el punto de vista de la genética poblacional es característico la mezcla de componentes genéticos heredados por antecesores previos, de manera que según un estudio de *Marcheco-Teruel* y otros, la contribución cualitativa estimada para la pigmentación de la piel es en promedio de 72 % de europeos, 20

% de africanos y 8 % de nativos americanos. En este mismo estudio se señala que acorde a los estudios de ancestría realizados, predominan los genes caucásicos-europeos, en nuestra población, por lo que estas razones pudieran justificar los resultados obtenidos.⁽¹⁷⁾

Respecto al tipo histológico al diagnóstico, tal como se informa en la literatura consultada, predominó el carcinoma ductal infiltrante.^(5,18,19) Este resultado coincide de forma global con los resultados de *Quirós* y otros, que reportan una mayor relación del CMTN con el tipo histológico ductal infiltrante en el 67,5 % (IC 95 %- 51,7; 83,3).⁽¹⁹⁾

Como pudo apreciarse, la mayoría se diagnosticaron en etapas iniciales dentro de las etapas inicialmente operables de la enfermedad. Aunque con una frecuencia de pacientes ligeramente superior, otros autores también demuestran lo mismo, lo cual se explica por lo enunciado en los primeros párrafos de esta discusión, más las enormes posibilidades de acceso que tiene nuestra población dada las características de nuestro sistema de salud.^(14,20)

El comportamiento biológico del fenotipo triple negativo les otorga a los tumores malignos de la mama, características clínicas especiales, donde destaca su rápido crecimiento, su alta capacidad de diseminación ganglionar, y a distancia, lo que le confiere un pronóstico sombrío.^(21,22) La presentación del CMTN comúnmente puede ser con tumores de gran tamaño, con una media de 3,7 cm (rango de 1-13 cm), con mayor tasa de afectación ganglionar y a distancia al compararlo con los otros subtipos de cáncer de mama.⁽²³⁾ En la investigación, se evidenció que los tumores mayores a 2 cm representaron la mayoría de estas, y la media de tamaño tumoral era cercana a los cuatro centímetros. Otros autores reportan similar comportamiento.^(23,24,25)

Zhao y otros, en su muestra de 19828 pacientes, el 67,3 % eran ganglios negativos, mientras que *James* y otros, también confirman que de los 1390 pacientes con CMTN estudiados, el 60 %, no presentaron metástasis ganglionares axilares.^(26,27) Varios estudios muestran resultados similares.^(18,24,25)

En relación con el grado histológico, se reporta que más de la mitad de los CMTN son poco diferenciados, lo que concuerda con el estudio, en el cual la mayoría de los tumores, fueron grado III.^(45,16,28) Contrario a otros estudios, la permeación

vascular y linfática (PVL) se presentó con mayor frecuencia.^(29,30) Al relacionar esta variable, con otros factores pronósticos en nuestro estudio, se comprobó que el mayor por ciento de las pacientes con presencia de PVL, se observó en pacientes con tumores mayores de 2 cm, ganglios positivos, y grado histológico III.

No existe diferencia en el tratamiento locorregional del CMTN con respecto a los otros tipos de cáncer de mama. Aunque para este tipo de neoplasia se ha sugerido otro manejo quirúrgico, no existen diferencias en la supervivencia a 10 años, ni en la recurrencia local, entre proceder más radicales comparada a la cirugía conservadora.⁴ El tratamiento con radioterapia adyuvante es recomendada para las pacientes de alto riesgo de recaída locorregional.⁽³¹⁾

Existen múltiples evidencias sobre el beneficio de la quimioterapia adyuvante en las pacientes con CMTN, excepto para tumores menores de cinco milímetros.^(32,33) El tratamiento secuencial con regímenes de antraciclinas y taxanos es el esquema estándar para el CMTN de moderado a alto riesgo. El estudio NSABP B-30, sugiere que la quimioterapia secuencial muestra modesta, pero significativo incremento en el intervalo libre de enfermedad.⁽³⁴⁾

La mayoría de las pacientes presentaron tumores clasificados como T₂, elemento que influyó en que la técnica más utilizada fue la mastectomía radical modificada, sobre las cirugías conservadoras. Este último aspecto coincide con otros resultados, como *James* y otros, que en su serie de 1339 pacientes, se les realizó mastectomía, al 55 % de las pacientes.⁽²⁷⁾ Debido a las características clínicas y anátomo-patológicas de alto riesgo de recaída, recibieron radioterapia más del 50 % de las pacientes, coincidiendo con otros trabajos.⁽²⁸⁾ El tipo de quimioterapia más utilizada en el estudio fue la combinación de antraciclinas y taxanos, lo cual está en correspondencia con lo planteado en la literatura consultada.⁽³⁵⁾ Al igual que *Kaplan* y otros, el tratamiento más empleado al diagnóstico, fue la combinación de cirugía con quimioterapia y radioterapia.⁽³³⁾

El análisis periódico de nuestros resultados y la tendencia internacional en el manejo diagnóstico y de tratamiento de estos tumores, al igual que los del subtipo Her2 positivos, motivaron que a partir del 2016, se comenzara a realizar un número mayor de quimioterapia neo-adyuvante, por la disponibilidad de los

diagnósticos de los marcadores biológicos y orientar el tipo de quimioterapia. Esto permitirá en futuros análisis de pacientes con CMTN tratadas en nuestra institución, que tengamos un número mayor de cirugías conservadoras, y cambios en los indicadores de neo-adyuvancia vs. adyuvancia.

Los resultados evaluados en la literatura sobre la supervivencia global en pacientes con CMTN son muy variables, y dependen del periodo de tiempo evaluado, de las características étnico-demográficas de la población de pacientes, así como de la región del mundo en que reciben el tratamiento.⁽²⁹⁾ A los 5 y 10 años en la actual serie coincide con otros autores.^(18,27) Sin embargo, en otros estudios se ha observado una menor tasa de supervivencia global.^(22,36) Una posible explicación de nuestros resultados, pudiera ser el mayor número de pacientes se diagnosticaron con tamaños tumorales menores de cinco centímetros combinados a ganglios negativos, que correspondieron al 52 % del total de pacientes (datos no mostrados). En el análisis de la supervivencia global relacionada con la edad, se muestra que las pacientes mayores de 50 años presentan menor supervivencia. Otros estudios reportan similar supervivencia entre ambos grupos.⁽³³⁾

Las pacientes con color de piel negra mostraron una supervivencia inferior. Estas mostraron factores pronósticos adversos; más de la mitad se diagnosticaron en etapa III, edad mayor de 60 años, y grado nuclear III. Nuestros resultados son comparables con lo mostrado por la literatura.⁽¹⁵⁾ La heterogeneidad genética intratumoral es cinco veces mayor en las afroamericanas que en las pacientes de color de la piel blanca. De igual forma, tienen más mutaciones TP53, menos mutaciones PIK3CA, y un mayor riesgo de recurrencia tumoral. Estas alteraciones a nivel molecular podrían ser la explicación de una mayor agresividad biológica en las pacientes afrodescendientes con CMTN.⁽¹⁵⁾

El carcinoma lobulillar mostró peor supervivencia, confirmando lo reportado por otros autores, que plantean un comportamiento biológico y un patrón de metástasis más agresivos para este subtipo histológico.⁽³⁷⁾ La mayor SV alcanzada por otros subgrupos histológicos, puede considerarse no significativa, dada la dispersión de datos de frecuencia de estos, y la preponderancia del carcinoma ductal infiltrante en más del 80 % de los casos. Es bien conocido por varios

estudios, que el tamaño tumoral, la presencia de metástasis en los ganglios regionales, y la etapa clínica, son importantes factores pronósticos para la supervivencia de las pacientes.^(18,29) Los datos obtenidos coinciden con lo reportado en la literatura. La invasión vascular y linfática muestra una significación estadística como factor pronóstico de la supervivencia. Otros estudios también obtienen los mismos resultados.^(5,27)

El uso de la quimioterapia adyuvante, sobre todo con esquemas que usan antraciclinas, confirió beneficio global en la supervivencia de las pacientes en nuestro estudio. Aunque no está bien establecido el esquema óptimo para el tratamiento adyuvante en las pacientes con CMTN, las guías de tratamiento recomiendan el esquema secuencial con antraciclinas y taxanos, basado en los resultados obtenidos de ensayos clínicos, y de consensos multidisciplinarios.^(32,38,39) En la muestra estudiada, las pacientes tratadas con antraciclinas mostraron mejores tasas de supervivencia en sentido general que las que no lo utilizaron. Y al analizar por tipo de esquema, las que utilizaron solo antraciclinas tuvieron una supervivencia superior al esquema secuencial con taxanos. La inmensa mayoría de las pacientes con esquema de solo antraciclinas, tenían factores pronósticos más favorables (etapas IB-IIA, y ganglios negativos). Por el contrario, el esquema secuencial fue utilizado en las pacientes con factores pronósticos desfavorables. Un detalle muy interesante encontrado en el estudio fue que en los primeros años analizados (2006 al 2010), un 26 % de pacientes que recibieron esquemas de antraciclinas, utilizaron tratamiento secuencial con CMF, y a los 5 años, un 70 % estaban vivas. Otros autores sugieren eficacia del esquema CMF en este grupo de pacientes, a pesar de las recomendaciones actuales.⁽⁴⁰⁾

El hecho de que las pacientes que recibieron tratamiento combinado de quimioterapia más radiaciones tuvieron la peor supervivencia, se debió fundamentalmente a que la serie abarcó un período de tiempo prolongado, donde se aplicaron diversos protocolos de tratamiento, y generalmente las radiaciones ionizantes se recomienda en pacientes con enfermedad avanzada (T3 y/o ganglios positivos), o en cirugía conservadora, donde menos de la mitad de las pacientes se les realizó este tipo de cirugía. El impacto de los tratamientos basados en

grupos pronósticos y su impacto sobre el control local, serán abordados en futuros trabajos.

Esta caracterización de pacientes con CMTN, representa el primer informe publicado acerca del comportamiento de pacientes con esta enfermedad en el país, y se realizó en condiciones de práctica clínica, por lo que refleja de forma fidedigna la problemática del diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CMTN en Cuba. En esta serie, pudieran considerarse algunas limitaciones inherentes al diseño (estudio monocéntrico, análisis retrospectivo, y no aleatorizado). No obstante, el diseño realizado permitió dar respuesta a los objetivos trazados, así como la validez externa de los resultados.

Los datos presentados en el estudio, basados en la experiencia de una institución, deben contribuir a impulsar nuevos estudios del comportamiento en otras regiones del país, o diseñados para evaluar los diferentes subtipos de CMTN, y/o la posible utilización de fármacos o terapias biológicas dirigidas, que reviertan el pronóstico en estas pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Ferlay JSI, Ervik M, Dikshit R. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013 [acceso 20/06/2020]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/35021093>
3. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-negative breast cancer who should receive neoadjuvant chemotherapy? Surg Oncol Clin N Am. 2018;27:141-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.004>
4. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2013;30(4):649-56.

5. Mills MN, Yang GQ, Oliver DE, Liveringhouse CL, Ahmed KA, Orman AG, et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: a National Cancer Centre Database analysis. *Eur J Cancer*. 2018;98:48-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.04.011>
6. Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, Pusztai L, Nitz U, Harbeck N, et al. Triple-negative breast cancer-current status and future directions. *Ann Oncol*. 2009;20:1913-27. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp492>
7. Hubalek M, Czech T, Müller H. Biological subtypes of triple-negative breast cancer. *Breast Care*. 2017;12: 8-14. DOI: <https://doi.org/10.1159/000455820>.
8. Engebraaten O, Moen HK, Børresen-Dale AL. Triple-negative breast cancer and the need for new therapeutic targets *Am J Pathol*. 2013;183:1064-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.05.033>
9. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121:2750-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI45014>.
10. Burstein MD, Tsimetzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21:1688-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0432>.
11. Traina TA, Miller K, Yardley DA, Eakle J, Schwartzberg LS, O'Shaughnessy J, et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor-expressing triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):884-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3495>.
12. Robson M, Im S, Senckus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with germinal BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:523-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>
13. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2108-112. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>.
14. Brewster AM, Chavez-MacGregor M, Brown P. Epidemiology, biology, and treatment of triple-negative breast cancer in women of african ancestry. *Lancet*

Oncol. 2014;15(13):e625-e634. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70364-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70364-X).

15. Keenan T, Moy V, Mroz E A, Ross K, Niemierko A, Rocco JW, et al. Comparison of the genomic landscape between primary breast cancer in african american versus white woman and the association off racial differences with tumor recurrence. J Clin Oncol. 33:3621-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.62.2126>

16. Greenlee H, Unger JM, LeBlanc M, Ramsey S, Hershman DL. Association between body mass index and cancer survival in a pooled analysis of 22 clinical trials. Cancer Epidemiology Biomarkers Prev. 2017;26(1):21-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1336>.

17. Marcheco-Teruel B, Parra EJ, Fuentes-Smith E, Salas A, Buttenschøn HN, Demontis D, et al. Cuba: exploring the history of admixture and the genetic basis of pigmentation using autosomal and uniparental markers. PLoS Genetics. 2014;10(7):e1004488. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1004488>.

18. Quirós Alpízar JL, Espinoza Morales K. Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama triple negativo. Med Legal Costa Rica. 2017 [acceso 20/06/2020];34(1):59-72. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100059&lng=en&tlng=es.

19. Pardo C, de Vries E. Supervivencia global de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama del Instituto Nacional de Cancerología (INC). Rev Colomb Cancerol. 2017 [acceso 20/06/2020];21(1):12-18. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v21n1/0123-9015-rcc-21-01-00012.pdf>.

20. 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. 2017;15:272-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2016.10.001>

21. Sadim M, Xu Y, Selig K, Paulus J, Uthe R, Agarwl S, et al. A prospective evaluation of clinical and genetic predictors of weight changes in breast cancer survivors. Cancer. 2017;123:2413-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30628>.

22. Gómez H, Vigil C, Moscol A. Descripción y evolución del cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas: 2000-2002. PAHO. 2014

- [acceso 20/06/2020]. Disponible en:
http://www.paho.org/per/images/stories/FtPage/2012/20121127_inen_4.pdf?ua=1.
23. Unlu O, Kiyak D, Caka C Yagmur M, Yavas HG, Erdogan F, et al. Risk factors and histopathological features of breast cancer among women with different menopausal status and age at diagnosis. *J BUON*. 2017;22(1):184-91.
24. Zein DE, Hughes M, Kumar S, Peng X, Oyasiji T, Jabbour H, et al. Metaplastic carcinoma of the breast is more aggressive than triple-negative breast cancer: a study from a single institution and review of literature. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(5):382-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2017.04.009>.
25. Bareche Y, Venet D, Ignatiadis M, Aftimos P, Piccart M, Rothe F, et al. Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(4):895-902. DOI: <http://doi.org/10.1093/annonc/mdy024>
26. Zhao S, Ma D, Xiao Y, Jiang YZ, Shao ZM. Clinicopathologic features and prognoses of different histologic types of triple-negative breast cancer: A large population-based analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:420-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.11.027>
27. James M, Dixit A, Robinson B, Frampton C, Davey V. Outcomes for patients with non-metastatic triple-negative breast cancer in New Zealand. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31(1):17-24. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clon.2018.09.006>.
28. Aydiner A, Sen F, Tambas M, Ciftci R, Eralp Y, Saip P, et al. Metaplastic breast carcinoma versus triple-negative breast cancer: survival and response to treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(52):e2341. DOI: <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000002341>.
29. Doval DC, Suresh P, Sinha R, Azam S, Batra U, Talwar V, et al. Eight year survival analysis of patients with triple negative breast cancer in India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:2995-9.
30. Meattini I, Pezzulla D, Saieva C, Bernini M, Orzalesi L, Sanchez LJ, et al. Triple negative apocrine carcinomas as a distinct subtype of triple negative breast cancer: a case-control study. *Clin Breast Cancer*. 2018;18:773-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.02.012>
31. Hea MY, Rancoulea Ch, Rehailia-Blancharda A, Espenel S, Trone JC, Bernichon E, et al. Radiotherapy in triple-negative breast cancer: current situation and

- upcoming strategies. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;131:96-101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.09.004>.
32. Lebert JM, Lester R, Powell E, Seal M, McCarthy J. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. Curr Oncol. 2018;25:S142-50. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.25.3954>.
33. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Triple-negative breast cancer in the elderly: prognosis and treatment. Breast J. 2017;23:630-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/tbj.12813>.
34. Swain SM, Jeong JH, Geyer Jr CE, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. N Engl J Med. 2010;362:2053-65. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909638>.
35. Stover DG, Winer EP. Tailoring adjuvant chemotherapy regimens for patients with triple negative breast cancer. The Breast. 2015;24:S132-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.032>
36. Tapia I, Motola D, Chable F. Poor survival in triple negative breast cancer. Rev Invest Med Sur Mex. 2016;23(1):34-7.
37. Barroso-Sousa R, Metzger-Filho O. Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: results and therapeutic implications. Therap Adv Med Oncol. 2016;8:261-6. DOI: <https://doi.org/10.1177/1758834016644156>.
38. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen international expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017. Ann Oncol. 2017;28:1700-12. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx308>
39. Martin M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2008;100:805-14. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djn151>.
40. Munzone E, Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. CMF revisited in the 21st century. Ann Oncol. 2012;23:305-11. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr309>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Noyde Batista Albuerne: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Jorge Luis Soriano García: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Raúl Tacoronte Martínez: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Iván Ramón Concepción: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Mayte Lima Pérez: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Joaquín González González: Curación de datos, redacción, revisión y edición

Dayanis Duvergel Calderín: Curación de datos, investigación, supervisión patológica, redacción, revisión y edición.

María Caridad de Armas Fernández: Curación de datos, investigación, supervisión patológica, redacción, revisión y edición

Jorge Lázaro Loys Fernández: Curación de datos, investigación, supervisión quirúrgica, redacción, revisión y edición.

Susel Quesada Peña: Análisis formal, metodología, redacción, revisión y edición.