

Factores asociados con la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama triple negativo

Factors associated with pathologic response to chemotherapy in triple negative breast cancer

Silvia Neciosup¹, Manuel Marcelo², Luz Ventura³, Carlos Vallejos¹ y Henry Gómez¹

RESUMEN

Introducción: Los tumores de mama triple negativo (TN) representan aproximadamente entre el 20% al 25% de todos los cánceres de mama. El manejo clínico de estos tumores ha cambiado dramáticamente y se ha evaluado el rol de la neoadyuvancia. Nuestros objetivos fueron determinar las tasas de respuesta completa patológica (RCp) y su influencia en la sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE). **Métodos:** Se realizó una revisión retrospectiva de 89 casos con tumores de mama TN diagnosticados y tratados con quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima-Perú) durante el 2002-2007. Se evaluó la asociación entre las principales variables clinicopatológicas con la respuesta patológica y se calcularon las tasas de SLE, el tiempo a la progresión y la SG según el tipo de respuesta patológica. **Resultados:** La mediana de edad al diagnóstico fue de 40 años, 56 pacientes (62.9%) solo recibieron quimioterapia en neoadyuvancia, 23 (25.8%) recibieron quimioterapia seguida de radioterapia y 10 (11.2%) quimioterapia y radioterapia concurrentes. Once pacientes (17.7%) presentaron respuesta patológica completa. Los factores asociados con enfermedad residual fueron: grupo de edad <40 años (riesgo relativo [RR]=4.2; $P=0.001$), nulípara o un hijo (RR=4.5; $P=0.042$) y edad al primer embarazo ≥ 30 años (RR=4.7; $P=0.031$). Con una mediana de seguimiento de 3.4 años, la SG fue de 87.3% al primer año y 51.8% en el tercer año. La SLE para las pacientes con RCp fue de 90.9% al tercer año y del 54.6% para pacientes con enfermedad residual ($P=0.043$); la SG al tercer año fue del 100% para pacientes con RCp, y del 54.6% para pacientes con enfermedad residual ($P=0.035$). **Conclusiones:** Se observaron tasas de respuesta similares a algunos reportes publicados previamente y se encontraron algunas variables que estarían asociadas a la enfermedad residual. La RCp predijo altas tasas de SLE y SG.

Palabras clave: Cáncer de mama triple negativo, factores de pronóstico; Factores predictivos; Respuesta clínica; Respuesta patológica.

ABSTRACT

Introduction: Triple negative (TN) breast tumors occur in approximately 20% to 25% of all breast cancers. The clinical management of these tumors has dramatically changed and the role of neoadjuvancy has been evaluated. Our aims were to determine the pathologic complete response (pCR) rates and its influence in the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). **Methods:** We realized a retrospective review of 89 cases with TN breast tumors diagnosed and treated with neoadjuvant chemotherapy at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima-Perú) in the period 2002-2007. Association between the main clinicopathologic variables and pathological response was evaluated; also was calculated the rates of DFS and OS according to type of pathological response. **Results:** The median age at diagnosis was 40 years, 56 patients (62.9%) received only neoadjuvant chemotherapy, 23 (25.8%) received chemotherapy then radiotherapy and 10 (11.2%) received concurrent chemotherapy and radiotherapy. Eleven patients (17.7%) achieved pCR. Factors associated with residual disease were: <40 years age group (relative risk [RR]= 4.2; $P=0.001$), nulliparous or 1 child (RR=4.5; $P=0.042$) and age to first pregnancy ≥ 30 years (RR=4.7; $P=0.031$). With a median of follow-up of 3.4 years, OS for all patients was 87.3% at first year and 51.8% at third year. Three years-DFS for patients achieving pCR was 90.9% and 54.6% to patients with residual disease ($P=0.043$); 3-years OS was 100% for patients with pCR and 54.6% for patients with residual disease ($P=0.035$). **Conclusions:** We observe similar response rates to some reports published previously and we found some variables associated to residual disease. pCR predicted high rates of DFS and OS.

Key words: Triple negative breast cancer; Prognostic factors; Predictive factors; Clinical response; Pathological response

Afiliações:

- 1, Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 2, Escuela de Ingeniería Estadística, Universidad Nacional de Ingeniería.
- 3, Departamento de Medicina Oncológica, Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo.

Autor para correspondencia:

Silvia Neciosup Delgado
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Av. Angamos Este 2520, Surquillo
Lima 34 - Perú
Email: silvianeciosup@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama triple negativo (TN) es un tumor primario de la mama caracterizado por la ausencia de la expresión de receptores hormonales y sobre expresión del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2) y representa aproximadamente al 20-25% de todos los cánceres de mama.^{1,2} La frecuencia de los tumores de mama TN varía de acuerdo al grupo étnico. Se ha descrito que en la población caucásica el cáncer de mama TN representa el 7-8% de los casos, mientras que en la población peruana la frecuencia es del 21.3% de los casos, una proporción similar a la descrita por **Carey et al.**, en un estudio realizado en Carolina del Norte que incluyó población afroamericana y no afroamericana.^{3,4,5,6}

El manejo del cáncer de mama TN ha cambiado dramáticamente desde la última década y se ha evaluado el rol de la neoadyuvancia en estos tumores. Las tasas de respuesta a la neoadyuvancia son más altas en tumores TN que en los tumores HER2 o luminales; pero paradójicamente, los subtipos TN tienen peor pronóstico.⁷ Los tumores TN ha desarrollado un creciente interés a nivel clínico, biológico y epidemiológico debido a la agresividad de su comportamiento, pobre pronóstico y ausencia de blancos terapéuticos.^{2,8,9,10}

El objetivo de este estudio fue evaluar variables clinicopatológicas y epidemiológicas que pudieran influir en la respuesta al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama TN.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó una revisión retrospectiva de 89 casos de cáncer de mama homolateral TN en estadios clínicos II-III, diagnosticados y tratados con terapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima-Perú) desde enero del 2002 hasta diciembre del 2007. Los criterios de exclusión incluyeron: falta de adherencia al tratamiento con quimioterapia, ausencia de información clínica, y pacientes que fueron perdidos en el seguimiento.

Variables clinicopatológicas y demográficas

Los datos de las principales variables clinicopatológicas se colectaron de las historias clínicas e incluyeron: edad, número de hijos, edad en el primer embarazo, talla, peso, índice de masa corporal, edad de menarquía, estado menopáusico al diagnóstico del cáncer, antecedentes personales y familiares, estadios T y N, estadio clínico, tipo y grado histológico, esquema de tratamiento, respuesta clínica y patológica a la terapia, y tipo de cirugía. La respuesta patológica fue catalogada como respuesta completa patológica (RCp), cuando no existió neoplasia viable o solo algunas áreas de carcinoma ductal *in situ*; y enfermedad residual, cuando se observó tumor viable.

Los anticuerpos usados en la inmunohistoquímica fueron: anti - Receptor de Estrógeno (RE) (Clona 1D5, Dako), anti - Receptor de Progesterona (RP) (Clona PGR636, Dako), anti - Her2 (Clona A0485 Dako). Se consideró que un caso era RE o RP positivo cuando se observó tinción nuclear en $\geq 10\%$ de las células tumorales; en el caso de HER2, se consideró un caso positivo cuando se observó una tinción de membrana de 3+. El grado histológico fue evaluado de acuerdo a la modificación de Elston-Ellis del sistema de Bloom Richardson.^{11,12} Los estadios clínicos en las pacientes se determinó siguiendo los criterios de la sexta edición del manual de estadiaje del American Joint Committee on Cancer (AJCC).¹³

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas y medidas de resumen para las variables cuantitativas. Para comparar las medias de los subgrupos de interés se empleó la prueba t-student y para el análisis de la asociación entre las variables clínico-patológicas y los grupos según la respuesta patológica. Se empleó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando fuera apropiada. Para cuantificar la importancia de la asociación, se determinaron los riesgos relativos (RR).

La sobrevida libre de enfermedad, tiempo libre de progresión, y sobrevida global fueron calculadas empleando el método de Kaplan-Meier. La prueba de log-rank se usó para determinar la significancia estadística de las diferencias observadas entre las curvas de sobrevida de los grupos comparados. La sobrevida libre de enfermedad se calculó desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la recurrencia de la enfermedad o último contacto; el tiempo a la progresión se calculó desde el inicio de la quimioterapia neoadyuvante hasta la progresión de la enfermedad (durante el tratamiento de la quimioterapia neoadyuvante o después de la cirugía) o fecha de último contacto. La sobrevida global se calculó desde el inicio de la neoadyuvancia hasta el fallecimiento o fecha de último contacto. En todos los casos la significancia estadística se determinó con un $P < 0.05$.

RESULTADOS

Características clinicopatológicas y demográficas

En la **tabla 1**, se describen las principales características clinicopatológicas y demográficas de las pacientes. La mediana de edad al diagnóstico fue de 40 años y el intervalo de edad con mayor frecuencia de casos fue el de 30 a 39 años (44.9%). Catorce pacientes (15.7%) fueron nulíparas, el intervalo de edad más frecuente del primer embarazo fue de 20 a 30 años (50%). El 67.4% de las pacientes tuvieron sobrepeso u obesidad, 39 pacientes (43.8%) tuvieron menarquía precoz, el 22.5% tuvo antecedentes familiares de neoplasias, de las cuales, el 7.9% fueron cáncer de mama. La mayoría de

Tabla 1. Características clínico patológicas y demográficas de las pacientes

Características	n	%
Edad en años (media / rango)	40.08 / [23 – 69]	
Edad en intervalos		
[20 – 29]	7	7.9
[30 – 39]	41	44.9
[40 – 49]	33	37.1
[50 – 59]	8	9
[60 – 69]	1	1.1
Número de hijos		
0	14	15.7
1	20	22.5
2	26	29.2
>3	29	32.6
Edad al primer embarazo*		
< 20	24	27.0
20-30	45	50.6
> 30	5	5.6
Peso (kg)		
media / rango	62.7 / [42 – 94]	
Talla (metros)		
Promedio / rango	1.54 / [1.38 – 1.70]	
IMC		
Desnutrición	2	2.2
Normal	27	30.3
Sobrepeso	34	38.2
Obesidad	26	29.2
Menarquia		
≤ 12 años	39	43.8
> 12 años	50	56.2
Estado menopáusico		
Premenopausia	70	78.7
Postmenopausia	19	21.3

*, Desconocido en 15 pacientes. Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal.

las pacientes presentaron estadios clínicos localmente avanzados (95.5%). Con respecto a la histología, el 96.6% de los casos presentaron carcinoma ductal y el 68.5% presentaron grado histológico III.

Respuesta al tratamiento

Las características del tratamiento se describen en la **tabla 2**. Cincuenta y seis pacientes (62.9%) recibieron solo quimioterapia, 23 (25.8%) recibieron quimioterapia seguida de radioterapia y 10 pacientes (11.2%) recibieron quimioterapia y radioterapia concurrentes. Los esquemas de quimioterapia más usados fueron AC (adriamicina, ciclofosfamida) seguido de paclitaxel en el 29.2% de los casos y FAC (fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida) en el 25.8%. Con respecto a la cirugía, 62 pacientes fueron sometidas a cirugía curativa y 26 no fueron sometidas a cirugía debido a que presentaron progresión de enfermedad. En un caso que presentó progresión de enfermedad, se realizó una mastectomía paliativa. En las pacientes sometidas a cirugía curativa, se observó RCp en 11 pacientes (17.7%).

Los esquemas neoadyuvantes con más frecuencia de resistencia primaria fueron FAC y AC/paclitaxel (33.3% en cada caso). En la **tabla 2** se describe el tratamiento neoadyuvante de los 27 casos que

presentaron resistencia primaria a la quimioterapia.

Correlación entre las variables clinicopatológicas y las tasas de respuesta

Se observaron diferencias significativas entre las medias de la edad al diagnóstico con respecto al tipo de respuesta patológica ($P= 0.001$); se observó además una asociación significativa con los grupos de edad ≤ 40 años vs >40 años ($P=0.001$; RR = 4.2); también vemos que existe asociación significativa entre la respuesta patológica y número de hijos (núlpara ó 1 hijo vs ≥ 2 hijos) ($P=0.042$, RR= 4.5); y la edad en el primer embarazo (< 30 años vs ≥ 30 años) ($P= 0.031$, RR=0.2). No se encontró asociación entre la respuesta patológica y el resto de variables (**tabla 3**).

Influencia de la respuesta patológica en la sobrevida

La mediana de seguimiento de las pacientes fue de 3.4 años. La sobrevida libre de enfermedad al año fue 74.9% y a los tres años 61.6%. El tiempo libre de progresión fue al año 71.7% y a los tres años 42.6% (**figura 1**). La sobrevida global fue del 87.3% en el primer año y 51.8% en el tercer año. Cuando

Tabla 1 (cont.). Características clinicopatológicas y demográficas de las pacientes

Características	n	%
Antecedentes personales		
Ninguno	80	89.9
Asociado a gestación	4	4.5
Cáncer de cuello uterino	1	1.1
Fibroadenoma de mama derecha	1	1.1
Hipertensión arterial	2	2.2
Anticoncepción hormonal	1	1.1
Antecedentes familiares		
Cáncer de Mama	7	7.9
Cáncer de Ovario	1	1.1
Otros cánceres	12	13.5
T		
T2	6	6.7
T3	22	24.7
T4	61	68.5
N		
N0	9	10.1
N1	56	62.8
N2	12	13.5
N3	12	13.5
Estadio clínico		
IIA	2	2.2
IIB	2	2.2
IIIA	23	25.8
IIIB	51	56.2
IIIC	12	13.5
Tipo histológico		
Carcinoma ductal	86	96.6
Carcinoma lobulillar	3	3.3
Grado histológico		
G1	-	-
G2	16	18
G3	61	68.5
Desconocido	12	13.5

Tabla 2. Características del tratamiento

Característica	n	%
Tratamiento neoadyuvante		
QT	56	62.9
QT seguido de RT	23	25.8
QT y RT concurrentes	10	11.2
Esquema de QT neoadyuvante		
AC/PXT	26	29.2
FAC	23	25.8
AC/PXT-RT	10	11.2
AC	7	7.9
ADR/CF-5FU	9	10.1
ADR	5	5.6
FAC/PXT/5FU	1	1.1
PXT/FAC	3	3.4
Otros	5	5.6
Número de ciclos de QT neoadyuvante		
Mediana / Rango	6 / [2 - 10]	
Respuesta clínica a la QT neoadyuvante		
Respuesta completa	8	9.0
Respuesta parcial	43	48.3
Enfermedad estable	4	4.5
Progresión de enfermedad	34	38.2
Respuesta clínica a la RT neoadyuvante		
Respuesta completa	1	1.1
Respuesta parcial	14	15.7
Enfermedad estable	1	1.1
Progresión de enfermedad	15	16.9
No evaluable	2	2.2
No recibieron RT	56	64.0
Tipo de cirugía		
Cirugía Conservadora	12	19.4
Cirugía Conservadora más ganglio centinela	2	3.2
Mastectomía Radical	48	77.4
Resistencia primaria la quimioterapia		
FAC	9	33.3
AC / PXT	9	33.3
AC	1	3.7
ADR	1	3.7
ADR /CF-5FU	3	11.1
OTRAS	4	14.8

Abreviaturas: QT, quimioterapia; RT, radioterapia, FAC, fluorouracilo / adriamicina / ciclofosfamida; AC, adriamicina/ciclofosfamida; ADR, adriamicina, PXT, paclitaxel, 5-FU, fluorouracilo.

se realizó una estratificación de las pacientes según la respuesta patológica, se observó que la sobrevida libre de enfermedad para las pacientes con respuesta patológica completa en el primer y tercer año fue del 90.9% y para las pacientes con enfermedad residual fue del 73.6% y del 54.6% al primer y tercer año respectivamente. Tomando al grupo de RCp como grupo de comparación, se observó que el grupo con enfermedad tuvo un HR de 6.124 (IC 95%: 0.823 - 45.59, $P=0.077$). Los intervalos de confianza calculados son amplios debido al reducido número de pacientes que alcanzó la RCp, por esta misma razón no se realizó el cálculo de HR para la sobrevida global. La sobrevida global para las pacientes que tuvieron respuesta patológica completa fue del 100% al primer y tercer año, mientras que los pacientes con enfermedad residual presentaron una sobrevida global del 98.0% y 63.4% al primer y tercer año respectivamente (**figura 2, tabla 4**).

DISCUSIÓN

Este estudio evalúa factores clinicopatológicos y demográficos que influyen en la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante y su pronóstico. Se ha descrito extensamente en la literatura que los pacientes con cáncer de mama TN tienen tasas de respuesta patológica mucho más altas que los pacientes con tumores no TN; no obstante, aquellos pacientes TN con enfermedad residual luego de la quimioterapia presentan una peor sobrevida cuando se comparan con los pacientes no TN, particularmente durante los 3 primeros años luego de la cirugía.¹⁴

La edad promedio de presentación de la enfermedad en nuestra serie de casos fue inferior a la reportada por **Vallejos et al. (2010)** para los pacientes triple negativo en nuestra población (49.5 años), y en otras poblaciones.^{5,7,15,14,15,16}

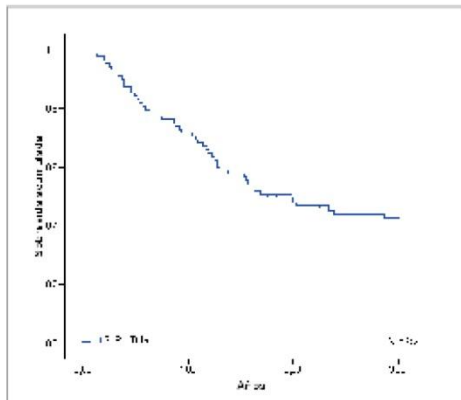


Figura 1. Tiempo libre de progresión de todos los casos

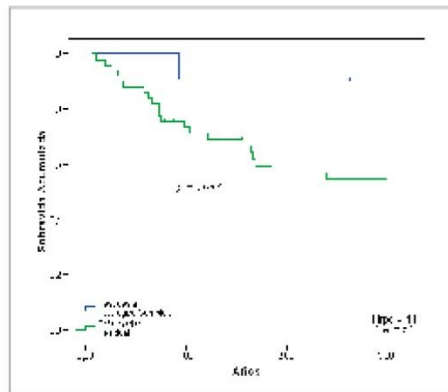


Figura 2. Sobrevida libre de enfermedad según la respuesta patológica

Tabla 3.- Análisis univariado de los factores que influyen en la respuesta patológica.

Variable	Respuesta completa patológica	Enfermedad residual	RR	P
	11 (17.7%)	51 (82.3%)		
Edad al diagnóstico (años)				
media / rango	35,09 / [31 – 43]	41,51 / [25 – 69]	-	0.001
Intervalo de edad (años)				
≤ 40 años	9 (81.8%)	23 (45.1%)	4.2	0.027
> 40 años	2 (18.2%)	28 (54.9%)		
Número de hijos				
Nulípara o 1 hijo	8 (72.7%)	15 (29.4%)	4.5	0.013
2 o más	3 (27.3%)	36 (70.6%)		
Edad al primer embarazo (años)				
Menos de 30 años	6 (66.7%)	41 (95.3%)	0.2	0.031
30 años o más	3 (33.3%)	2 (4.7%)	4.7	
Nulíparas*	2	8		
IMC (kg/m²)				
Normal	3 (30.0%)	20 (38.5%)	0.7	0.731
Sobrepeso/Obesidad	7 (70.0%)	32 (61.5%)		
Desnutrición*	1	1		
Estadio clínico				
IIB	1 (9.1%)	3 (5.9%)	-	0.855
IIIA	4 (36.4%)	16 (31.4%)		
IIIB - IIIC	6 (54.5%)	34 (62.7%)		
Grado histológico				
G2	1 (10.0%)	9 (20.9%)	0.5	0.388
G3	9 (90.0%)	34 (79.1%)		
No determinado*	1	8		
Estado de menopausia				
Premenopausia	10 (90.9%)	38 (74.5%)	2.9	0.225
Postmenopausia	1 (9.1%)	13 (25.5%)		
Tratamiento neoadyuvante				
QT	9 (81.8%)	36 (67.9%)	-	0.484
QT seguido de RT	2 (18.2%)	9 (17.6%)		
QT y RT concurrentes	0 (0.0%)	6 (11.8%)		

*, No incluido en el análisis; RR, riesgo relativo.

Tabla 4.- Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de acuerdo a la respuesta patológica

	1 año	3 años	P
Sobrevida libre de enfermedad			
Respuesta completa patológica	90.9%	90.9%	0.043
Enfermedad residual	73.6%	54.6%	
Sobrevida global			
Respuesta completa patológica	100%	100%	0.035
Enfermedad residual	98%	63.4%	

Se observó que la edad al diagnóstico es una variable altamente influyente, y que las pacientes con RCp presentaron una menor edad al diagnóstico. La influencia de la edad en la respuesta no fue observada por **Chang et al. (2010)** ni **Keam et al. (2007)** quienes realizaron el mismo análisis.^{15,16} La media de edad se vio reflejada en la proporción de mujeres premenopáusicas que fueron incluidas en nuestro estudio. Adicionalmente, el análisis univariado describió una asociación significativa entre las tasas de respuesta completa con el intervalo de edades (≤40 vs > 40 años), número de hijos, y edad al primer

embarazo. No se pudo realizar un análisis multivariado debido al reducido número de pacientes.

Nuestra tasa de RCp completa fue del 17.2%, inferior a la descrita por **Barghava et al.**, donde de 79 pacientes triple negativo incluidos en su serie, el 30.4% alcanzó respuesta completa; pero similar a la obtenida por **Liedke et al. (22%)**.^{14,17} Los tratamientos que adicionan taxanos a los regímenes con antraciclinas para tumores TN pueden alcanzar tasas de RCp mas altas; por ejemplo, en el estudio de **Lietke et al.**, las tasas de pCR para FAC/FEC/AC

fue del 20%, mientras que para TFAC/TFEC fue del 28%, mientras que para taxanos como agente único fue de apenas el 12%. Otros regímenes para neoadyuvancia propuestos alcanzan tasas de RCp mas altas, como por ejemplo docetaxel mas carboplatino con una tasa de RCp del 54.1%.¹⁶

Al parecer, dentro de la población de tumores triple negativo hay un subgrupo de peor pronóstico, y es que se ha descrito que la las tasas de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en el fenotipo tipo-basal (RE-,RP-,HER2-, EGFR-, Ck5/6-) son más bajas que aquellos tumores no basales (RE-,RP-,HER2-,EGFR+ y/o Ck5/6+).¹⁸ Las tasas de respuesta descrita para los diferentes subtipos de cáncer de mama es variable.^{19,20, 21}

La RCp va a acompañada de altas tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global comparadas con aquellas que tienen enfermedad residual. En el Estudio clínico B18 de la *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), donde se alcanzó una media de seguimiento de 9 años, las pacientes que alcanzaron RCp tuvieron 75% y 85% de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global respectivamente, a comparación del 58% y 73% para pacientes con enfermedad residual.²² Resultados similares fueron demostrados por el protocolo B27 de la NSABP.²⁰ En nuestro estudio obtuvimos el 100% de SG y 90.9% de SLE a los 3 años para las pacientes que lograron respuesta patológica completa; en contraste, las pacientes con enfermedad residual presentaron tasas de sobrevida mucho menores. La RCp es una variable sustituta (*surrogate endpoint*) de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, que es muy útil para evaluar la efectividad de nuevos regímenes de quimioterapia.²³

El cáncer de mama TN tiene marcadores de pobre pronóstico, tales como el alto grado nuclear, incidencia incrementada de metástasis viscerales, intervalo corto de recurrencia, y mientras que los otros subtipos de cáncer de mama tienen más opciones de tratamiento como terapia endocrina, trastuzumab y lapatinb, la quimioterapia es el único tratamiento sistémico que existe hasta el momento para estas pacientes. En la actualidad el grupo español GEICAM está realizando que evalúa la terapia de mantenimiento con capecitabina en pacientes triple negativo (NCT00130533) y en algunos años se conocerán los resultados.

En nuestro estudio encontramos una tasa de respuesta objetiva (respuesta clínica completa y parcial) del 57%, sin embargo hubo un 38.2% de casos que presentaron resistencia primaria a la quimioterapia, en su mayoría estuvo basada en antraciclinas. En nuestra serie de casos, se empleó taxanos en el 45% de los casos.

Un estudio del grupo GeparTrio, determinó una tasa de respuesta objetiva (respuesta clínica parcial más

completa) del 76% luego de solo dos cursos de TAC (docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida), siendo las tasas de respuesta patológica del 38.9% luego de 4 a 6 ciclos adicionales de TAC o 4 ciclos de vinorelbine y capecitabina.²⁴

En conclusión, nuestros casos de cáncer de mama triple negativo alcanzaron tasas de respuesta patológica similares a los descrito en algunos reportes, observándose que hay factores que podrían estar asociados a la respuesta patológica, tal como la edad al diagnóstico, número de hijos o edad del primer embarazo. Se corroboró que la RCp predice altas tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

REFERENCIAS

1. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13:4429-4434, 2007
2. Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-Negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer* 109:1721-1728, 2007.
3. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the south of Switzerland. *Ann Oncol* 2009; 20:628-35.
4. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:439-43.
5. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010;10:294-300
6. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295:2492-502.
7. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 13:2329-2334, 2007
8. Mersin H, Yildirim E., Berberoglu U, The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. *Breast* 2008;17,341-346.
9. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 24:5652-5657, 2006
10. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M, 2009. T1N0 triple negative breast cancer: risk of recurrence and adjuvant chemotherapy. *Breast J.* 15, 454-460.
11. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11:359-77.
12. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-10.
13. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
14. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1275-81.
15. Keam B, Im SA, Kim HJ, et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2007;7:203.
16. Chang HR, Glaspy J, Allison MA, et al. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-

Neciosup et al.

- based neoadjuvant treatment. *Cancer*. 2010;116:4227-37.
17. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. *Cancer*. 2010;116:1431-9.
 18. Masuda H, Masuda N, Kodama Y, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67:911-7.
 19. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-85.
 20. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003;21:4165-74.
 21. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676-85.
 22. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;96-102.
 23. Hanrahan EO, Hennessy BT, Valero V. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: an overview and review of recent clinical trials. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1477-91.
 24. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the Gepar-Trio study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:133-40.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

Financiación: El presente trabajo fue autofinanciado por los investigadores.