

Editorial



Dr. Ricardo Ravelo Pagés

Vicepresidente de la Sociedad Venezolana de Mastología

Junta Directiva 2009 - 2011

Presidente
Dr. Jorge Uribe

Vicepresidente
Dr. Ricardo Ravelo Pagés

Secretario
Dr. Juan Carlos Rodríguez

Sub-Secretario
Dr. Augusto Tejada

Bibliotecaria
Dra. Josepmilly Peña Colmenares

Vocal
Dr. Eduardo Undreiner

Reglamento de Publicación: Carta Mastológica es una publicación periódica auspiciada por la Sociedad Venezolana de Mastología cuyo fin es la difusión de información sobre avances recientes en el área mastológica. Para tal fin, se publica información epidemiológica-prevencción y despistaje, tratamiento quirúrgico, radiante y sistémico (quimioterapia, hormonoterapia y otros), por lo que se ha dividido esta publicación en cuatro secciones. Normas generales de publicación. 1.- Serán aceptados artículos originales, de revisión, epidemiológicos, análisis de temas controversiales y sobre casos clínicos de relevancia. Todos los artículos serán revisados y aprobados para publicación por un Comité de Redacción creado para tal efecto. 2.- Por razones de espacio, deben ser resumidos, presentados en hojas blancas tamaño carta (no más de 4 páginas) a doble espacio, letra tamaño 12 y con no menos de 2,5 cm de margen en ambos lados. 3.- Los artículos originales deben seguir el siguiente orden: título, autores, resumen, introducción, materiales y métodos, resultados y discusión. 4.- Todos los trabajos deben tener bibliografía y en caso de más de seis referencias se deben indicar con un asterisco las más importantes, las cuales aparecerán en la publicación, mencionando que existe bibliografía adicional que estará disponible para los interesados. Para las referencias bibliográficas deben seguirse las normas internacionales (ISO/R 77-1958). Deben ser numeradas de acuerdo a su aparición en el texto, y su numeración podrá ser modificada si son más de seis. 5.- Las tablas deben ser sencillas, pequeñas, con líneas a doble espacio e identificadas con números romanos. Las figuras (gráficos) deberán identificarse con números arábigos. En el texto se citarán las correspondientes tablas o gráficos. En cada trabajo no debe existir más de 2 tablas y/o gráficos. 6.- No se usarán abreviaturas a excepción de aquellas reconocidas internacionalmente. 7.- Los productos o drogas aparecerán con su nombre genérico, evitando nombres comerciales. 8.- No serán editados artículos aparecidos en otras publicaciones, y en caso de suceder esto, el comité de publicación se reserva las medidas a tomar. 9.- Los trabajos serán enviados a la Sociedad Venezolana de Mastología, torre del colegio de Médicos del Distrito Federal, Santa Fe Norte, piso 2, oficina 2.

TRIPLE NEGATIVOS: Un nuevo reto?

El carcinoma mamario es una enfermedad heterogénea la cual suele tener comportamientos distintos en cada paciente, muchas veces hemos observado que tumores pequeños con ganglios negativos y aparente buen pronóstico se comportan de manera agresiva y letal, por el contrario vemos lesiones grandes o con varios ganglios axilares positivos, se controlan fácilmente a pesar de un pronóstico inicial malo. La explicación de este curso errático en algunos casos sigue siendo un misterio, sin embargo la biología molecular nos ha dado aportes importantes en este sentido.

Los carcinomas mamarios que no muestran sobreexpresión de los tres receptores más conocidos, para utilizar las llamadas terapias dianas con probada efectividad hasta ahora: receptores de estrógeno, progesterona y c-erb2, se han convenido en llamar triple negativos (TN). Estos tumores generalmente, son de peor pronóstico, y a pesar de responder bien a la quimioterapia, se asocian frecuentemente con recaídas locales, metástasis viscerales y representan un reto para desarrollar nuevos agentes como los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), de la tirosinkinasa, agentes antiangiogénicos, etc. La frecuencia de TN es mayor en mujeres jóvenes y entre las afro descendientes incluyendo las latinoamericanas, representan entre el 10 % y el 24 % de los tumores infiltrantes de la mama. Aunque la mayoría son carcinomas ductales muy agresivos y poco diferenciados, sin embargo otras lesiones como el carcinoma medular, frecuentemente son triple negativas, y se consideran de buen pronóstico. Los TN suelen estar asociados a otros factores de mal pronóstico, tales como un alto grado nuclear, elevada cuenta mitótica, expresión de citoqueratinas típicas de las células basales; factores de crecimiento epidérmico tipo 1 (EGFR HER1); factores de expresión mioepitelial tales como caveolinas y caderinas; expresión de genes de proliferación tales como Ki67 y TOP2a; y mutaciones del P53. La clasificación molecular del cáncer de mama propuesta y validada por Perou y col., desde el año 2000, ha sido ampliamente aceptada en la comunidad científica mundial, sin embargo la realización de perfiles de expresión genética en todas nuestras pacientes resulta poco práctica y muy costosa. Los estudios de factores predictivos por inmunohistoquímica por el contrario, resultan mucho más accesibles y útiles para la toma de decisiones en nuestra práctica diaria.

Si bien la mayoría de los TN corresponden al subtipo basal-like o de fenotipo basal según la clasificación molecular, hoy sabemos que entre el 6 % y el 35 % de los tumores basaloideos presentan sobreexpresión de C-erb2, y un 5 % pueden expresar receptores para estrógeno. De manera que no debemos usar estos dos términos como si fueran equivalentes. De la misma manera sucede con los tumores que se presentan en las pacientes portadoras de mutaciones en el BRCA-1, alrededor de 20 % pueden ser c-erb2 positivos y algunas expresan receptores hormonales.

En resumen: no hay una correspondencia exacta entre los TN y los carcinomas basaloideos de la clasificación molecular. Este tipo de tumores afortunadamente no son los más frecuentes, y no responderán a trastuzumab ni a hormonoterapia, pero sí a poliquimioterapia basada en adriamicina y taxanos seguida de cirugía y radioterapia agresiva, aún en tumores pequeños. Y definitivamente, si obtenemos el diagnóstico de un TN antes de iniciar el tratamiento, podremos planificar un manejo más razonable a un problema complejo. Este y otros interesantes temas de actualidad los discutiremos en profundidad, igualmente compartiremos experiencias nacionales, internacionales y puntos de vista con los expertos invitados, que ya están confirmados para el próximo Congreso Venezolano de Mastología a realizarse en la ciudad de los crepúsculos entre el 11 y el 15 de Octubre de 2011. No olviden hacer su inscripción con suficiente antelación e inscribir sus trabajos libres antes de la fecha tope. Con su presencia y participación tendremos un evento memorable. Nos vemos en Barquisimeto...

Dr. Ricardo Ravelo Pagés



Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN): Perspectivas actual

AUTOR:

Dr. Pere Gascón

Hospital Clínic, Barcelona, España. Jefe de Servicio de Oncología Médica y Director Científico del Instituto Clínic de Enfermedades Hemato-Oncológicas del Hospital Clínic de Barcelona.

El cáncer de mama (CM) sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en las sociedades industrializadas. Los avances conseguidos en el tratamiento del cáncer de mama unido a un diagnóstico precoz de éste, han permitido mejorar la supervivencia de nuestras pacientes. Se calcula que de todos los CM, alrededor un 75 % -80 % de mujeres presentan receptores positivos para estrógenos (ER+), o progesterona (PR+) y, alrededor de un 15-20% sobre-expresan HER2/neu (HER2+). Alrededor de la mitad de pacientes HER2 (+) también expresan receptores hormonales (ER+/PR+). El 15 % restante de cánceres de mama se denominan triple negativo, (CMTN) por no expresar ninguno de los receptores antes mencionados.

Este grupo de pacientes identificadas como CMTN (ER-; PR-; HER2-) se caracterizan por ser resistentes a los tratamientos hormonales ya sea tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa y, al tratamiento anti-HER2, como sería el trastuzumab. Por todo ello, este subgrupo de pacientes jóvenes y de mal pronóstico representa un verdadero desafío para la comunidad científica que intenta descifrar los mecanismos moleculares que llevan a la proliferación aberrante de este tipo de cáncer (1,2). Para la comunidad médica el desafío lo presenta la necesidad de identificar nuevas dianas terapéuticas con las que tratar a sus pacientes, las cuales como veremos más adelante presenta un pronóstico severo.

Clínica

Se han identificado una serie de factores de riesgo a padecer de CMTN, entre los que destacaríamos: el ser joven en el momento del primer parto, el no haber dado lactancia de pecho y el haber tomado anticonceptivos orales (Tabla 1). Asimismo estas pacientes presentan unas características clínicas muy particulares (Tabla 2), entre las que destacan el presentar tumores de gran tamaño y de alto grado histológico, con ganglios linfáticos afectados. También, es típico en estas pacientes un curso agresivo de su enfermedad con metástasis viscerales y cerebrales muy al inicio de esta, así como la resistencia a los fármacos convencionales, lo que les da ya de entrada un mal prognosis, estableciéndose en unos 13 meses su supervivencia media desde la aparición de las metástasis. Si a eso añadimos que suelen ser jóvenes en su gran mayoría, se entenderá el gran problema médico y social que estas pacientes presentan. Estos tumores también son prevalentes en mujeres pre-menopáusicas de etnia afro-americana. Histológicamente se caracterizan por ser tumores por lo general ductales, aunque en ocasiones sean mixtos lobulares, medulares o metaplásicos. Estas

características no son únicas de los CMTN sino que se solapan con los cánceres de mama HER2 (+) y ER (-).

Biología

La falta de un conocimiento claro del mecanismo molecular que determina el fenotipo y el comportamiento de este tipo de cáncer ha estimulado por otra parte un esfuerzo muy importante en el campo científico para encontrar nuevos genes, nuevas dianas con las que poder atacar exitosamente a sus células. Entre los genes más estudiados se encuentran el *EGFR/HER1*, *KIT*, *p53*, *AKT*, *VEGFR* (factor de crecimiento endotelial vascular), poly ADP-ribosa polymerase 1 (*PARP1*) y *MAP* (*mitogen-activated protein*).

En los CMTN se han identificado marcadores específicos aparte de los que definen al TN: ER (-), PR (-), HER2 (-), EGFR (+), Citokeratina 5/6 (+) y que se asemejan al patrón basal-like de los estudios genéticos. Estos cinco marcadores poseen una sensibilidad de un 76 % y una especificidad del 100 %. La utilización de *microarrays* para la determinación de estudios genéticos nos ha posibilitado identificar centenares de genes aberrantes en el CM y aportado la llamada firma genética en estos tumores, de gran importancia diagnóstica y pronóstica,

De los trabajos pioneros de Sortie y col. (3-5) hemos podido ya identificar cinco subgrupos de cáncer de mama, cada uno con unas características clínicas, genéticas y pronosticas distintas. Dos subgrupos ER (+) conocidos como luminal A y B, un subgrupo que sobre-expresa HER2, el denominado HER2, otro subgrupo que expresa el genotipo "normal" de CM, y el subgrupo denominado basal-like que sobre-expresa genes característicos de células epiteliales basales de la mama. Este último subgrupo, el basal-like, como ya hemos mencionado

TABLA 1: FACTORES DE RIESGO EN CMTN

Alta paridad, edad joven a la edad del primer parto, ausencia de lactancia, uso de anticonceptivos orales (en mujeres <40 años)
Edad joven al diagnóstico (<50 años)
Etnicidad afro-americana
Estado social bajo
Aumento del peso corporal
Síndrome metabólico (glucosa alta, triglicéridos altos o niveles bajos de HDL)

CMTN: Cáncer de Mama Triple Negativo; HDL: Lipoproteína de Alta Densidad

TABLA 2: Cáncer de mama Triple negativo (CMTN) Metastático

Historia Natural agresiva (~15 % de todos los CM)

- Alto porcentaje de metástasis viscerales y cerebrales sintomáticas
- Supervivencia media de 13 meses tras la aparición de metástasis

Pocas alternativas terapéuticas

- Hasta ahora tratados en adyuvancia con antraciclina, taxano y ciclofosfamida
- PFS de 2,5-6 meses después de la quimioterapia

Tratamientos novedosos

- La combinación Gemcitabina/carboplatino da tasas de respuesta de entre 21 % a 53 %
- Se ha observado una sinergia en estudios pre-clínicos entre inhibidores de PARP y gemcitabina/cisplatino que ya se ha traducido en un beneficio clínico en la clínica

anteriormente comparte muchas características con el CMTN, incluyendo la falta de expresión de ER, PR y de HER2 y la sobre-expresión de las citokeratinas 5/6 y 17, el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la P-cadherina, el c-kit y la actina del músculo liso. Aunque muy comúnmente se asocian el CMTN y el subgrupo genético basal-like, no son sinónimos ya que ocasionalmente algunos basal-like pueden sobre-expresar ER, PR y/o HER2. Es importante recordar que el CMTN proviene de una clasificación inmunohistoquímica, mientras que el basal-like lo es de una clasificación genética (Tabla 3, Figura 1). Otra asociación extremadamente importante es la que presentan los CM con mutaciones en *BRCA-1* con los CMTN. Como es bien sabido el gen supresor tumoral *BRCA-1* codifica una proteína multifuncional cuyas funciones incluyen: la de la reparación del ADN, el control del ciclo celular y la regulación de la transcripción. En la clínica observamos como la mayoría de casos de *BRCA-1* presentan un fenotipo basal-like, lo que en principio sugeriría que ambos tumores poseen un mecanismo patogénico similar. Existe ya una amplia evidencia científica que sugiere que la disfunción del gen *BRAC-1* le otorga no ya un papel crucial en el CM hereditario sino también en el esporádico. Se ha observado que hasta un 30% de cánceres esporádicos presentan una disminución de la expresión de *BRAC-1* y una similitud de su perfil genético con los CMTN. Por ser el *BRAC-1* un gen ligado a la reparación del ADN, sus implicaciones clínicas en el subgrupo de CMTN pueden ser relevantes desde el punto de vista terapéutico.

Tratamiento

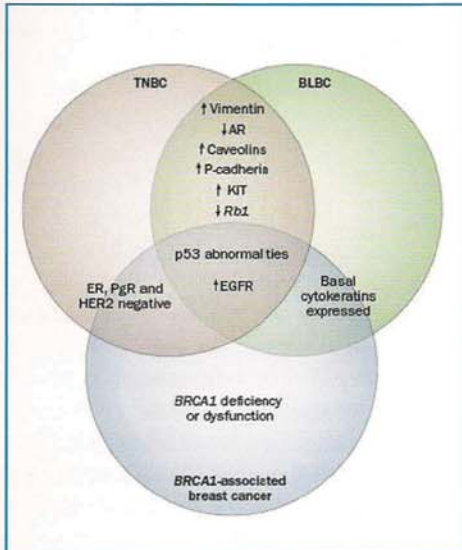
Por la propia naturaleza del tumor, la falta de expresión de tres marcadores, es obviamente imposible con estos criterios elaborar una terapia anti-diana. Sin embargo la gran agresividad de estos tumores y el número nada despreciable de pacientes con esta presentación (alrededor de un 20 % de todos los CM) hace que los intentos de la comunidad científica para conseguir una terapia efectiva contra este tumor sean constantes. Al no poseer hasta hace poco de agentes específicos ha hecho que hayamos utilizado agentes citotóxicos convencionales. Recientemente, se han incorporado ciertos agentes que muestran una nueva alternativa al tratamiento, algunos de ellos, altamente esperanzadores. Discutiremos brevemente los agentes con más potencial clínico: 1) *Inhibidores del EGFR*. En un trabajo de Carey y col., (6) se utilizó cetuximab

y cetuximab más carboplatino. La combinación da una mayor tasa de respuestas clínicas, respuestas parciales, que la monoterapia con cetuximab solo. Erlotinib también ha sido evaluado con pobres resultados si se utiliza en monoterapia. Una dificultad al utilizar la diana EGFR, es que no hay todavía evidencia que los niveles de expresión del receptor tengan una relación con la tasa de respuesta al contrario de lo que sucede con el HER2, 2) *Inhibidores del VEGFR*. Bevacizumab se ha utilizado en un estudio por Millery col., (7) en 722 pacientes con CM, de las cuales un 90 % eran HER2 (-) comparando bevacizumab vs. bevacizumab y paclitaxel observándose una PFS de 11,8 vs. 5,9 meses, favorable a la combinación ($p < 0.01$). En la actualidad hay en curso una serie de ensayos clínicos en CMTN con bevacizumab en combinación con distintos fármacos y, 3) *Inhibidores del PARP*. El PARP1 (poly ADP-ribose polymerase) es un gen que codifica un enzima que participa en la reparación del las roturas del ADN de una sola hélice mediante una vía de reparación de escisión de bases. Si se inhibe este enzima se acumulan las roturas del ADN de doble hélice. En condiciones normales, el ADN de doble hélice se repara mediante la llamada recombinación homóloga en la que intervienen los genes *BRAC-1* y *BRAC-2*. Si estos genes están disminuidos no se produce reparación de las roturas de ADN provocadas digamos por agentes citotóxicos (alquilantes en particular). Si a esto añadimos un inhibidor del PARP, las células entran en apoptosis y mueren ya que su sistema de reparación es totalmente ineficiente. De ahí la importancia de estos agentes en pacientes con mutaciones o deficiencia en *BRAC-1* o *BRAC-2*. En un estudio fase II, O'Shaughnessy y col., (8) utilizaron iniparib (BSI-201), un inhibidor del PARP1 conjuntamente con gemcitabina y carboplatino, brazo experimental vs., la combinación sola. El beneficio clínico fue favorable al brazo del iniparib 55,7 % vs. 33,9 % ($p < 0,015$). La tasa de repuesta fue de 52,5 % vs. 32,3 % ($p < 0,023$), la media PFS fue de 5,9 vs. 3,6 meses ($p < 0,012$) y la supervivencia media global fue de 12,3 vs. 7,7 meses ($p < 0,014$). Fong y col., (9) han estudiado otro inhibidor del PARP, olaparib (AZD2281) en un estudio

TABLA 3: Características patológicas del CMTN y del CM basallike*

Caract. Patológicas	Frecuencia en CMTN	Frecuencia en CMBL
Triple negativo (ER-, PR-, HER2-)	100 %	80-100 %
Basal-like (microarray)	71 %	=
Grado 3	66-91 %	58-100 %
Histología ductal	74-85 %	86-91 %
Citokeratinas (5, 14, 17)	42-88 %	61-100 %
EGFR (HER1)	13-52 %	16-72 %
Vimentina	94 %	45-100 %
KIT	38 %	2-32 %
P-Cadherina	93 % vs. 44 % en no TN	83 %
Acumulación núcleo p53 o mutación gen TP53	48-70 %	29-75 %
Aumento de caveolina	63 % (CAV1)	21 % (CAV1)
(CAV 1 y CAV 2)	32 % (CAV2)	29% co-expresan (CAV2)

*adaptado de Carey L y col. (2)



Características del cáncer de mama triple negativo, basal-like, y BRCA-1 y áreas de solapamiento AR: receptor de andrógenos, BLBC: basal-like breast cancer, ER: receptor de estrógeno, PgR: receptor de progesterona, TNBC: cáncer de mama triple negativo (adaptado de Carey L y col. (2))

fase I en pacientes de CM refractario y portadoras de mutaciones BRAC-1 o BRAC-2. De los 3 pacientes con mutación de BRAC-2 del estudio, una tuvo una respuesta completa y otra enfermedad estable que duró 7 meses. Estos datos aunque puedan parecer anecdóticos tienen importancia por tratarse de una fase I. En otro estudio fase II por Tutty col. (10), utilizando olaparib, con 27 pacientes de CM refractario y portadoras de mutaciones en BRAC-1 o BRAC-2 observaron una tasa de respuestas del 38 %. Aunque todavía en una etapa inicial se piensa que inhibidores de la célula madre tumoral podrían ser muy efectivos contra el CMTN. Estos resultados son realmente esperanzadores y abren una ventana de posibilidades para nuestras pacientes con CMTN, a las cuales hasta hace bien poco, no les podíamos ofrecer ningún tipo de tratamiento ni personalizado ni eficaz.

Bibliografía del Artículo

1. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology*.2009; 41(1):40-44.
2. Reis-Filho JS, Tutt ANJ. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*.2008; 52:108-118.
3. Serlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*.2001; 98(19):10869-74.
4. Chung CH, Bernard PS, Perou CM. Molecular portraits and the family tree of cancer. *Nat Genet*. 2002; 32: 533-40.
5. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist*. 2011; 16 (1):61-70.
6. Carey LA, Rugo HS, Marcom PK. EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(15S): 43s (abstract . 1009)
7. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab vs. Paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*.2007;357: 2888-2876.
8. O'Shaughnessey J, Osborne C, Pippen J. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2008; 27:18s (Suppl abstract 3).
9. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*.2009; 361(2):123-134.
10. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 24;376(9737):235-44 . V45,(18): 3124-3130



EL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA

Dr. David Parada D.

Hospital Universitari Sant Joan. Reus, Tarragona. España.

En el cáncer de mama, la planificación apropiada del tratamiento depende fundamentalmente de su adecuado estadiaje, de allí que el estudio histopatológico juega un papel clave en este sentido, con importantes implicaciones en los factores pronósticos y predictivos de esta patología. Uno de los elementos que permite una adecuada clasificación es el estudio del ganglio centinela (GC). Así pues, su análisis ha sido ya ampliamente aceptado como el procedimiento de elección para el estadiaje del cáncer de mama. Sin embargo a pesar de este importante avance, siguen habiendo discusiones en determinados temas, como son: cuáles son las indicaciones del ganglio centinela en función del contexto de la paciente; cuál es el protocolo más eficiente para el estudio y diagnóstico del ganglio centinela y cuál es el valor biológico de la micrometástasis y de las células tumorales aisladas (CTAs) en relación a la supervivencia y al periodo libre de enfermedad.

En la actualidad, el estudio del GC está indicado en los carcinomas infiltrantes T1 y T2, además debe realizarse en los carcinomas intraductales de alto grado

o aquellos que tengan una medida mayor de 5,5 cm (1). Además, no existe contraindicación para el GC en el carcinoma de mama en el varón, pacientes obesos y/o ancianas, la existencia de una biopsia excisional o diagnóstica previa (1). Por otra parte, desde el punto de vista anatómico y funcional, existen pruebas de que los linfáticos de la mama drenan a través de unos pocos troncos linfáticos aferentes hacia los GC específicos, independientemente de la localización del tumor (2). Diferentes estudios han demostrado que el GC puede ser utilizado en los casos de enfermedad multicéntrica, sugiriendo que en dicho contexto no es contraindicación para su aplicación (3). Donde parece que no hay conclusiones para la aplicación formal del GC es en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante (4).

El estudio patológico del GC ha sido muy heterogéneo a lo largo de la experiencia acumulada, lo cual impide comparar series y obtener conclusiones válidas acerca de grupos pronósticos de pacientes (4). Se ha observado variación inter-

observador en la reproducibilidad de la clasificación por estadios patológicos en las metástasis de pequeño volumen, siguiendo las recomendaciones del AJCC (5,6). Las causas de esta baja reproducibilidad son, entre otras, la interpretación subjetiva de la medición de los grupos neoplásicos cuando son múltiples, de las células individuales, o la medida de los depósitos tumorales según tengan localización subcapsular, parenquimatosa o en el tejido adiposo peri ganglionar, así como la dificultad en la medida del patrón de las metástasis en el carcinoma lobulillar. Sin embargo, a pesar de las modificaciones realizadas en el TNM, no existen aún guías clínicas claras acerca de cómo resolver los problemas planteados. Algunos autores demuestran que la variabilidad inter-observador puede disminuirse notablemente tras un programa de entrenamiento adecuado y el ejercicio riguroso de medir los depósitos tumorales (7), pero es difícil de llevar a la práctica diaria, dado el tiempo que consume y la ausencia de patólogos con dedicación preferente o exclusiva a la patología mamaria existente en la mayoría de los servicios de patología. Otras causas de variabilidad inter-observador además del pequeño tamaño de las metástasis son: Diferencias en las técnicas intraoperatorias; número y profundidad de las secciones de parafina estudiadas; uso o no de inmunohistoquímica; uso de técnicas de biología molecular y dificultad en la interpretación de las inclusiones epiteliales benignas (4,8,9).

Recientemente, se ha introducido un nuevo método diagnóstico basado en la amplificación del mRNA de la CK19, proteína muy específica del cáncer de mama y de alto valor discriminativo entre tejido linfóide y con metástasis por carcinoma de mama, denominado OSNA del inglés *One-Step Nucleic Acid Amplification*. Debido a su capacidad de estandarizar los resultados del ganglio centinela, este nuevo método pudiera dar solución a muchas de las cuestiones planteadas en cuanto a las metástasis de bajo volumen y sus implicaciones en la práctica diaria.

En cuanto al último punto planteado al inicio, se debe mencionar que el concepto de "micrometástasis" fue introducido en la literatura del cáncer de mama en el año 1971 por el Dr. Huvos, quien defendía, después de un seguimiento mínimo de 8 años, que el impacto de la micrometástasis era comparable al del "estado ganglionar negativo" (11). Sin embargo, en la actualidad la mayoría de los autores defienden que la presencia de micrometástasis podría suponer un factor negativo para la sobrevida de las pacientes (12,13). A pesar de lo antes señalado, cabe mencionar que el valor pronóstico de las micrometástasis es tema de debate. Posteriormente, la aplicación clínica del concepto de "ganglio centinela" por

Giuliano en el año de 1995 y su validación para el estadiaje del cáncer de mama (14), se evidenciaron depósitos mínimos tumorales para los que se acuñó el término de "células tumorales aisladas" (15), siendo adoptado unos pocos años después por el sistema de estadiaje TNM en su sexta edición (16).

Se ha sugerido que las CTA deben ser ignoradas tanto desde el punto de vista del estadiaje como del tratamiento (17). Ello se apoya, básicamente, en el concepto de que a mayor volumen tumoral, mayor riesgo de morir de la enfermedad y en el concepto de "células migratorias pasivamente transportadas" a través de los linfáticos por la manipulación quirúrgica del tumor primario (18). Sin embargo, publicaciones recientes aportan datos que sugieren que la presencia de CTAs supone una desventaja para la supervivencia (19-21). A pesar de la falta de evidencia, la distinción entre micrometástasis y CTAs parece importante ya que determina, en el momento actual, decisiones terapéuticas de gran trascendencia para la paciente.

Para concluir se debe mencionar que el estudio prospectivo de series pronósticas de pacientes, debe basarse en un estadiaje estandarizado para dar respuesta definitiva a algunas de estas cuestiones.

Bibliografía del Artículo

1. Samphao S, Eremin JM, El-Sheermy M, Eremin O. Management of the axilla in women with breast cancer: Current clinical practice and a new selective targeted approach. *Ann Surg Oncol*. 2008;15: 1282-1296.
2. Chao C, Wong SL, Woo C, Edwards MJ, Tuttle T, Noyes RD, et al. Reliable lymphatic drainage to axillary sentinel lymph nodes regardless of tumor location within the breast. *Am J Surg* 2001; 162: 307-311.
3. Sirenik P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet*. 2001; 357: 122.
4. Ceami G, Amendoeira I, Apostolikas N, Belloq JP, Bianchi S, Bussolati G, et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer: Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer*. 2003;39:1654-1667.
5. Roberts CA, Betsch PD, Linn CE, Hilton DS, Ewing GE, Clifford E, et al. Interpretive disparity among pathologists in breast sentinel node evaluation. *Am J Surg*. 2003; 166: 324-329.
6. Ceami G, Bianchi S, Bockler W, Diecker T, Lucarda M, Rank F, et al. Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells. *Cancer*. 2005; 103: 358-367.
7. Turner RR, Weaver DL, Ceami G, Lester SC, Hirsch K, Elashoff DA, et al. Nodal Stage Classification for Breast Carcinoma: Improving inter-observer reproducibility through standardized histological criteria and image-based training. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 258-263.
8. Bolster MJ, Bull P, Schapers RFM, Meijer JW, Strobbe LJ, van Berlo CL, et al. Differences in sentinel lymph node pathology protocols lead to differences in surgical strategy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 1466-1473.
9. Turner RR, Olla DW, Stern S, Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23: 263-267.
10. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F et al. One-Step Nucleic Acid Amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 4807-4816.
11. Huvos AG, Hutter RVP, Berg JW. Significance of axillary macro metastases and micro metastases in mammary cancer. *Ann Surg*. 1971;173:44-46.
12. Ceami G. Sentinel nodes, micro metastases and isolated tumor cells. En: Walker RA editor. *Prognostic and predictive factors in breast cancer*. 2a edición. London: Informa Healthcare; 2008:68-87.
13. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Reviewing the dilemma. *Cancer*. 1997; 80: 1188-1197.
14. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 1995; 222: 394-401.
15. Harmanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer*. 1999; 86: 2668-2673.
16. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. *AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors*, 6a edición. New York, NY: Springer; 2002.
17. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel node biopsy in carcinoma of the breast. 2001, April 19-22. Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2001; 94: 2542-2551.
18. Bleiweis U, Nagl CS, Jaffer S. Axillary sentinel lymph nodes can be falsely positive due to iatrogenic displacement and transport of benign epithelial cells in patients with breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2013-2018.
19. Coleoni M, Roltmansz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Mazzarol G, Pruneri G et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: Clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 1379-1389.
20. Quercioli P, Pedrilli M, Rinaldi R, Lombardi AR, Bignozzi E, Boracchi P, et al. Axillary lymph node micrometastases are prognostic factors for disease-free survival and metastatic relapse in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 6896-6701.
21. van Deuzen CH, de Boer M, Moninkhof EM, Bull P, van der Wall E, Tjan-Heijnen VC et al. Non-sentinel lymph node micrometastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Nov 19;100(22):1574-80



Filgrastima

- Incrementa o recupera los contajes de neutrófilos.
- Reduce neutropenia en pacientes con neoplasias.
- Disminuye la necesidad de antibióticos en pacientes tratados únicamente con terapia citotóxica.
- Alta seguridad y eficacia según estudios clínicos.
- Actividad biológica similar al del G-CSF endógeno humano.



FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS EN CÁNCER DE MAMA RELACIONADOS CON METÁSTASIS EN GANGLIOS NO CENTINELAS AXILARES, CUANDO EL CENTINELA ES POSITIVO.

Dr. Víctor Zénzola. Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" (IOLR). Caracas, Venezuela. Servicio Patología Mamaria.

A la espera de los estudios de validación de los tests de expresión genética, el estado axilar continúa siendo el factor pronóstico de mayor relevancia en cáncer de mama y es el elemento decisivo en la implementación de terapia sistémica con quimioterapia (1). El fundamento de que el primer ganglio en la cadena de drenaje linfático representa el estado del resto de la misma revolucionó el tratamiento del cáncer de mama.

La biopsia del ganglio centinela seguida de disección axilar, sólo en los casos de positividad de la misma, es hoy día usada en forma estándar como alternativa a la disección axilar rutinaria en pacientes con axila clínicamente negativa. Esta conducta es el resultado de todos los estudios de validación de la técnica, entre ellos el del Instituto Europeo de Tumores de Milán (2), el ALMANAC (3), el SNAC (4), el NSABP-B32 (5) y en el estudio de validación de nuestro propio centro en el que la biopsia del ganglio centinela fue capaz de predecir el estado de la axila en el 96 % de las pacientes (6).

La posibilidad de enfermedad adicional metastásica en la axila cuando un ganglio centinela es positivo varía de un 10 % a un 40 %, dependiendo del tamaño tumoral y tamaño de la metástasis en el ganglio centinela. Por tanto, la práctica actual aceptada es completar la disección axilar en pacientes con ganglio centinela positivo (7). Pero por otro lado un grupo significativo de pacientes no tendrían enfermedad adicional axilar y si tenemos en cuenta morbilidad, tiempo operatorio y costos, omitir la disección axilar sería de beneficio en estos pacientes. Una forma de abordar este problema es relacionar los factores clínico-patológicos conocidos en cáncer de mama, con la probabilidad de enfermedad residual en la axila, cuando tenemos uno o varios ganglios centinelas positivos, a fin de establecer la seguridad o no de omitir la disección axilar.

La biopsia del ganglio centinela (BGC) es aceptada ampliamente hoy día como método para establecer el estado axilar. La reunión de consenso venezolana sobre ganglio centinela recomienda la disección axilar en caso de BGC positiva (8). Cuando el ganglio centinela es positivo existe un riesgo establecido de 10 % a 40 % de dejar enfermedad residual en la axila (7). En el estudio realizado en el Hospital Oncológico "Dr. Luis Razetti" que será publicado en la Revista Venezolana de Oncología del año 2011, 50 % de las pacientes tenían enfermedad adicional en la axila. Completar la disección axilar tendría efectos positivos sobre el control regional de la enfermedad y redefiniría el pronóstico del paciente en base al número total de ganglios afectados, con efecto adicional marginal sobre la supervivencia global (9). Sin embargo, ya desde comienzos de la década del 2000 algunos grupos han planteado el concepto de que el papel principal de la BGC es el de estadificación, y que el hallazgo de BGC positiva es suficiente para decidir el implemento de la terapia sistémica con quimioterapia. Completar la disección axilar en este contexto no ha demostrado en forma contundente que tenga impacto en la supervivencia global. El control regional de la enfermedad puede ser establecido si el ganglio centinela es el único ganglio afectado y que en caso

contrario, la terapia sistémica con quimioterapia y la radioterapia pueden controlar efectivamente la enfermedad residual en axila (10). Esta controversia sigue vigente en la actualidad. Para ayudar en la toma de decisiones sobre la necesidad o no de completar la disección axilar en pacientes con BGC positiva se pueden identificar dos estrategias básicas. La primera es tratar de establecer con cierto margen de seguridad la probabilidad de encontrar enfermedad metastásica en los ganglios no centinelas. La segunda es que existe evidencia de que la quimioterapia y la radioterapia que la paciente recibiría por su enfermedad, efectivamente pueden controlar la enfermedad en los ganglios no centinelas (7). Existen factores clínico-patológicos que se asocian a enfermedad adicional axilar en caso de BGC positiva. Como predictores independientes de metástasis en ganglios no centinelas, la presencia de invasión linfocelular, el tamaño tumoral de más de 2 cm y la presencia de macro metástasis en el ganglio centinela (> 2mm) se asocian a un riesgo relativo de 3,7, 4,1 y 6 respectivamente, de enfermedad residual axilar luego de BGC positiva (11). No encontramos ningún estudio que relacione en forma aislada el grado nuclear y el número de ganglios centinelas positivos a la presencia de ganglios no centinelas positivos. En la mayoría de los grandes estudios un tamaño tumoral mayor de 2 cm es predictor independiente de ganglios no centinelas positivos. (5-11-12). Más práctico que analizar cada uno de los factores por separado para determinar la presencia de ganglios no centinelas positivos es agrupar los factores predictores independientes para tratar de establecer un punto de corte que permita una aproximación al estado del resto de la axila cuando la BGC es positiva. Weiser y col., establecieron que pacientes con tumores iguales o menores a 1 cm, sin invasión linfocelular y con micrometástasis en el ganglio centinela, tenían un muy bajo riesgo de ganglios no centinelas positivos y que por tanto podrían no requerir de disección axilar (13). El MD Anderson Cancer Center desarrolló un sistema de valores (scoring system) a partir de un estudio en el que los factores clínico-patológicos predictores independientes que encontraron (tamaño tumoral de más de 2 cm, invasión linfocelular, tamaño de la metástasis en el ganglio centinela mayor de 2 mm y número de ganglios centinelas extraídos mayor o igual a 3) eran colocados en un sistema estadístico-matemático que asigna valores de -2 hasta 4. La predicción de la presencia de ganglios no centinelas positivos es fácil en los extremos. En el nivel de -2 se agrupan los tumores menores de 2 cm, sin invasión linfocelular, con micrometástasis y 3 o más ganglios centinelas extraídos. En este grupo la probabilidad de encontrar ganglios no centinelas positivos se acerca a cero. En el nivel 4 se agrupan los tumores mayores de 2 cm, con invasión linfocelular, macro metástasis y con menos de 3 ganglios centinelas obtenidos. En este grupo la probabilidad de hallar ganglios no centinelas positivos se acerca a 100 % (11). Estos 2 niveles agrupaban apenas un tercio de los pacientes con BGC positiva y en los grupos intermedios la predicción de los ganglios no centinelas positivos no es certera. En el Memorial Sloan Kettering

Cancer Center, Van Zee y col., desarrollaron a partir de todos los factores incluidos en nuestro estudio otro modelo estadístico matemático llamado nomograma, en el que el resultado final es un porcentaje de estimación de la afectación en los ganglios no centinelas en caso de BGC positiva. Los datos de cada paciente en particular pueden ser incluidos en una tabla de cálculo disponible a través de la página web www.mskcc.org. El resultado es una probabilidad expresada en porcentajes, pero no establece una conducta a seguir (12). En el NSABP-B32 (5), dentro de los diferentes objetivos del estudio estuvo analizar los factores clínico-patológicos asociados a ganglios no centinelas positivos. Igualmente el tamaño tumoral, la presencia de invasión linfocelular y la macro metástasis en el ganglio centinela fueron predictores independientes. No se consideró ningún punto de corte en particular para el tamaño tumoral pues se le consideró una variable continua (mayor tamaño, mayor afectación).

En cuanto a la segunda estrategia para omitir la disección axilar en caso de BGC positiva se ha considerado que la quimioterapia y la radioterapia pueden controlar la enfermedad axilar remanente (7). Los campos tangenciales de radioterapia externa utilizados en cirugía preservadora de la mama abarcan entre un tercio y dos tercios de la axila, es decir los niveles I y II de Berg (14). El estudio AMAROS (*The After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery*), es un estudio fase III de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), aún activo, que arrojará conclusiones sobre el control de la radioterapia sobre la axila luego de BGC positiva. En el estudio MIRROR casi 2600 pacientes con tumores de características biológicas favorables, sin indicación de adyuvancia sistémica con quimioterapia, con ganglios centinelas negativos pN0, células tumorales aisladas pN0 (i+) o positivos para micrometástasis pN1mi, fueron separados en forma aleatoria para sólo ganglio centinela, completar la disección axilar o radioterapia a la axila. En este estudio omitir la disección axilar o la radioterapia a la axila en pacientes con BGC positiva para micrometástasis resultó en una mayor tasa de recaída axilar a los 5 años (15). En el ACOSOG Z0011, gemelo del Z0010, las pacientes sometidas a cirugía preservadora con tumores T1 y T2, con BGC positiva que ya tenían indicaciones de radioterapia por su cirugía preservadora y que recibieron terapia sistémica con quimioterapia, fueron divididas en forma aleatoria a un grupo de disección axilar y otro de observación. A pesar de ser cerrado por falta de reclutamiento, en la plenaria de ASCO de 2010, Giuliano y col., presentaron los resultados de las pacientes que habían sido incluidas. Concluyó que existía una "tendencia estadísticamente significativa" en los resultados que sugería que la disección axilar no tenía impacto clínico favorable en pacientes con enfermedad ganglionar limitada (16). A nuestro criterio son resultados basados en un estudio que, a pesar de ser fase III, fue cerrado prematuramente, no ha tenido un seguimiento a largo plazo, no cuenta con una cantidad suficiente de pacientes (aproximadamente 450 en cada brazo) y que se deben establecer otros estudios de estructura similar, antes de establecer conclusiones definitivas.

En conclusión, en nuestro estudio la presencia de enfermedad residual en la axila en los casos de BGC positiva es considerable (50 %). El único factor predictor independiente es la presencia de invasión linfocelular. Ésta aumenta significativamente el riesgo de enfermedad axilar residual luego de BGC positiva. No pudimos determinar ningún grupo de factores que establecieran un punto de corte que ayudara a predecir un bajo riesgo de afectación en los ganglios no

centinelas y por tanto poder omitir la disección axilar. Basados en nuestros resultados y a pesar de la evidencia analizada de que la quimioterapia y la radioterapia pudieran controlar la enfermedad residual axilar de pequeño volumen, toda paciente con BGC positiva, incluyendo la presencia de micro metástasis, debe ser sometida a disección axilar para redefinir su pronóstico en base al número total de ganglios axilares comprometidos y fundamentalmente para asegurar el control regional de la enfermedad. Cualquier conducta diferente debe ser producto del juicio clínico aplicado a cada caso en particular.

Bibliografía del Artículo

1. Carter CL, Allen C, Henson DC. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;(63):181-87.
2. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;(39):456-466.
3. Morton DL, Wien DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;(127):392-399.
4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;(220):391-398.
5. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998;(339):941-946.
6. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7703-7720.
7. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Gallinberti V, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *New Engl J Med*. 2003;349(6):546-553.
8. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Sentinel node biopsy versus standard axillaries treatment: Results of the randomized multicenter. The ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609.
9. Gill PG. Sentinel lymph node biopsy versus axillaries clearance in operable breast cancer. The RACS SNAC trial: A multicenter randomized trial of the Royal Australasian College of Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2004;(11):216-221.
10. Krag D, Anderson S, Julian T, Brown A, Harlow A, Constantino J, et al. Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillaries dissection in clinically node negative breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28:185(suppl) abstr LBA505.
11. Martirene E, Higuerey J, Rodriguez J, Rodriguez D, Paredes R, Betancourt L. Detección del ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia inicial en el Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti". *Rev Venez Oncol*. 2001;14(1):2-15.
12. Kuerst H, Newman L. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer. Developments and resolving controversies. *J Clin Oncol*. 2005;(23):1689-1705.
13. Van Zee K, Manaseeh DM, Bevilacqua J, Boitbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the like hood of additional nodal metastasis in breast cancer patients with positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003;(10):1140-1151.
14. Hwang R, Krishnamurthy S, Hunt K, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinic pathologic factors predicting involvement of none sentinel axillaries nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;(10):248-255.
15. Breast En: American Joint Committee on Cancer. *AJCC Staging Manual*. 8a edición. Nueva York, NY: Springer; 2002. p.171-180.
16. Hernández G, Contreras A, Betancourt L, Acosta V, Pérez BR, Gómez A, et al. Reunión de Consenso. Ganglio centinela en cáncer de mama. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(2):133-141.

CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVA

Dra. Carmen Umría.

Hospital Militar. "Dr. Carlos Arvelo". Caracas, Venezuela. Jefe del Departamento de Terapéutica Oncológica.

El cáncer de mama triple negativo (TN), se define últimamente como un tumor con "falta de expresión" a receptores de estrógenos, progesterona y Erb 2-Her2/Neu. Con la particularidad de que a menudo demuestran sensibilidad a regímenes de tratamientos con cito tóxicos en la neoadyuvancia. Aunque el blanco molecular o la vulnerabilidad de las células a los agentes citotóxicos no ha sido especificada ni identificada, se describen en algunos estudios con mejor acción que las terapias estándares en esta patología, según los resultados obtenidos. Los tumores de mama triple negativos, parecieran corresponder con el 15 % a 20 % de los cánceres de mama en los países occidentales; Según los estudios retrospectivos en mujeres jóvenes pre menopáusicas, latinoamericanas y de raza negra (1). El 70 % aproximadamente de los cánceres de mama pueden cargar una mutación o varias del Gen BRCA tipo1y una vez estudiadas, por medio de mapas microarrays, se clasifican como triple negativas. Las observaciones han demostrado más de 600 mutaciones en este gen asociados al cáncer de mama, ovario y próstata. Además se ha demostrado que histológicamente siempre son de alto grado de malignidad (6), tipo ductal no especificado y peor índice pronóstico de Nottingham, con márgenes cercanos y mayores índices de recaídas con peor pronóstico, las mutaciones frecuentes del p53, p 63, y p73, anomalías en la inactivación del cromosoma X (4).

La asociación de ambos elementos como son, la mutación del Gen BRCA 1y las



delecciones y/o reparaciones del daño en el ADN en las pacientes triple negativas, y se definen como patrones de inestabilidad genómica, que viene dado por la pérdida de algún alelo. El gen BRCA 1, está situado en el brazo (q) del cromosoma 17, en la posición 21, desde el par de bases 38 449 843 hasta el par de bases 38 530 933; Y es precisamente el cambio (mutación) que ocurre en el gen supresor de tumores BRCA 1 (normalmente) que deja de regular el ciclo celular, por lo tanto la proliferación, división y multiplicación de la célula estará descontrolada, en este caso, produciéndose un cáncer de mama. Los resultados de las últimas investigaciones, afirman que los cambios en las bases y aminoácidos se hacen más susceptibles a la acción de algunos agentes anti-reparadores del ADN o alquilantes, como son la mitomicina C y el cisplatino, ya que en los experimentos llevados a cabo usando cisplatino en tumores de mama, donde hay mutación del BRCA 1 y donde está natural o no mutado, para ratones y publicado por D. Silver and D.M. Livingston, unpublished data. Apoyaron la mejor respuesta donde hubo mutación del gen, la reparación del ADN fue menor y por consiguiente había menos división celular y mitosis. Reduciendo el daño y el crecimiento tumoral (3). Inclusive, se han podido identificar esas mutaciones mediante técnicas de PCR y secuenciación del ADN, aun más se han logrado identificar grandes segmentos de ADN con reorganización de largos sectores determinados como delecciones o duplicación de uno o varios exones del gen, trayendo como consecuencia el desarrollo de la neoplasia, con mayor capacidad de resistencia primaria o secundaria a las terapias existentes. Otra consideración especial que le va sustentar el uso de agentes que propician la hipermetilación, se ha descrito como un mecanismo de acción importante para desactivar la expresión del BRCA 1(1). Por lo tanto se bloquearan las mutaciones que permiten las divisiones continuas y descontroladas de las células en sus ciclo, lo que se verá en mejores tasas de respuestas clínicas a esos tratamientos (2) y es medido objetivamente por análisis de metilación por PCR (3).

También existe un grupo de pacientes con cáncer de mama tipo basales (Fenotipo basal), donde se establecieron asociaciones entre expresión de citoqueratina, P-cadherinas, p53 y EGFR, las cuales, suelen recibir terapias estándares y luego presentan altas tasas de recaída local y a distancia. Estos tumores, histológicamente son pobremente diferenciados y suelen clasificarse como "cáncer de mama basales", positivas para citoqueratinas 5 y 6. Los análisis por microarray tisulares, muestran que estos tumores, forman un grupo homogéneo en términos de transcripción de genes y exhiben similitudes con los cánceres mamaros asociados con BRCA tipo1.

En análisis retrospectivos de pacientes, con cáncer de mama en estadios tempranos, triple negativas, sometidas a tratamiento preservador, seguido de radioterapia, identificadas en una base de datos con 482 pacientes, mostró una mayor tendencia a recaídas locales y metástasis que los otros sub-tipos (4). A cinco años de seguimiento, la tasa de sobrevida libre de metástasis a distancia fue de 67 % vs. 82 % para el resto. El sub-tipo triple negativo, fue un factor predictivo independiente para metástasis a distancia (*hazard ratio*: 2,14) y

muerte por cáncer (HR1,79), pero sin diferencias en la tasa de control local (83 % vs. 83 %). Actualmente existe una relación evidente, donde de 10 pacientes con cáncer de mama el gen BRCA 1 ocho son triple negativas y de 08 pacientes con cáncer de mama con el gen BRCA 2, sólo una era triple negativa. Apoyando aún más, esta relación entre triple negativas y la mutación de BRCA tipo 1.

Múltiples bases de datos, han reportado en forma independiente que este cáncer tipo triple negativo posee peor pronóstico y no queda claro aún, si es por la agresividad inherente o a las pocas opciones terapéuticas. No pueden ser tratados con hormonoterapia, ni trastuzumab, pues solamente los oncólogos clínicos, tenemos agentes antineoplásicos de uso sistémico, para tratar estos tumores, y aunque no hay una recomendación específica para el momento, la evidencia se basa actualmente en el uso del cisplatino (7). Además existen combinaciones con gemcitabina, taxanos, capecitabina, y últimamente un agente antitubulina como es ixabepilona, aun en fases de investigación que tratan de mejorar las tasas de recaída para esas pacientes TN, que exhiben respuestas y sobrevida menores que otros grupos no triple negativas.

En conclusión: los tumores de mama, TN con el gen BRCA 1 mutado presente, es principal responsable hasta ahora de propiciar la función de reparar el ADN, para mantener los ciclos celulares y por lo tanto la división celular, y crecimiento tumoral; teóricamente debería ser bloqueado por el uso o indicación de agentes alquilantes que desligan las cadenas de ADN y el cito esqueleto, como son el cisplatino, mitomicina C por ejemplo. Pero existen mecanismos donde la misma célula tiene la capacidad de reconocer la acción del antineoplásico, y desencadena mecanismos de resistencia, observándose en la alta capacidad para recaer, progresar e inclusive dar metástasis a distancia. Esperemos que en el futuro, puedan descubrirse los mecanismos celulares que producen los cambios neoplásicos y las herramientas farmacológicas, para así, llegar a mejorar las tasas de sobrevida global y las sobrevidas libres de recaídas, prolongando la calidad de vida de nuestra población femenina e incrementar las tasas de curación por cáncer de mama TN.

Bibliografía del Artículo

1. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol*. 2007; 8: 235-244.
2. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J et al. Local regional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 5652-5657
3. Finn RS, Dering J, Ginther C. Dasatinib, an orally active small molecule inhibitor of both the src and abl kinases, selectively inhibits growth of basal-type/triple-negative breast cancer cell lines growing in vitro. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 6: 567-70.
4. Mazoyer S. Genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Hum Mutat*. 2005;25 (5): pp. 415-22.
5. Barrois M, Bièche I, Mazoyer S, Champême MH, Bressac-de Paillerets B, Lidereau R. Real-time PCR-based gene dosage assay for detecting BRCA1 rearrangements in breast-ovarian cancer families. *Clin Genet*. 2004; 65 (2): pp. 131-6.
6. Tapia T, Smalley SV, Kohen P, Muñoz A, Solis LM, Corvalan A, et al. Promoter hypermethylation of BRCA1 correlates with absence of expression in hereditary breast cancer tumors. *Epigenetics*. 2008 3 (3): pp. 157-163
7. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:1145-1153.