



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO:
ESTUDIO UNIVARIADO Y MULTIVARIADO
DE FACTORES PRONÓSTICOS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA
PRESENTA:

DR. DANIEL MOTOLA KUBA

TUTOR DE TESIS:
DR. RICARDO SOSA SÁNCHEZ
CENTRO ONCOLÓGICO INTEGRAL DIANA LAURA RIOJAS DE COLOSIO
FUNDACIÓN MÉDICA SUR



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Ricardo Sosa Sánchez

Tutor de tesis

Profesor titular del curso de especialización en Oncología Médica

Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Javier Lizardi Cervera

Director Académico

Fundación Clínica Médica Sur

AGRADECIMIENTOS

INDICE

ANTECEDENTES

Epidemiología	1
Factores pronósticos	2
Receptores hormonales y HER2neu	4
Tipos de cáncer de mama	5
Tumores triple negativos	6

PLANTEAMIENTO DE LA TESIS

Planteamiento del problema	10
Justificación	10
Objetivo	11
Hipótesis	12

MATERIAL Y METODOS

Metodología	13
Tamaño de la muestra	14
Criterios de selección	15
Análisis estadístico	15
Consideraciones éticas	16

RESULTADOS	17
-------------------	-----------

DISCUSIÓN	29
------------------	-----------

CONCLUSIONES	32
---------------------	-----------

REFERENCIAS	33
--------------------	-----------

ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en países industrializados[1]. Los países donde la incidencia de cáncer de mama es mayor son de America del norte, Europa occidental, Australia y en Nueva Zelanda. El índice de mortalidad mas alta en el mundo por cáncer de mama ocurre en sitios como Europa Occidental, Europa del Norte y África Occidental [2]. En Estados Unidos 182,460 mujeres tuvieron diagnostico de cáncer de mama y 40,480 mujeres fallecieron por la enfermedad en el 2008[3]. En México, en el 2003, de acuerdo al registro histopatológico de neoplasias malignas, el cáncer de mama ocupó el tercer puesto de incidencia por cáncer y el sexto de mortalidad por cáncer en la población general. Se reportaron 12,433 mujeres con cáncer de mama, que ocuparon el segundo lugar en incidencia y mortalidad después del cáncer cervicouterino. El 96% de los tumores de mama reportados fueron invasores y el 4% fueron tumores in situ. El Distrito federal fue el estado más afectado seguido de Jalisco y Nuevo León. La incidencia por edad del cáncer de mama tiene dos picos importantes, el primero entre personas de 40 a 59 años y el segundo en personas mayores de 70 años. La tasa de mortalidad afecta mas a mujeres mayores de 65 años (Tasa de 43.9 x 100,000 habitantes), pero a entre los 45 a 64 años el índice de mortalidad se eleva de forma importante en comparación con mujeres mas jóvenes (Tasa de 24.1 x 100,000 habitantes) [4].

FACTORES PRONÓSTICOS

Existen factores pronósticos que inciden en la supervivencia de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

En un estudio de seguimiento de una cohorte de 1540 pacientes consecutivos con cáncer de mama y ganglios negativos, la presencia de tumores >2cm; grado de diferenciación 2 o 3; recurrencia ipsilateral de tumor; negatividad para el receptor de progesterona y la presencia de invasión linfática fueron factores que estadísticamente aumentaron el riesgo de mortalidad específica por la enfermedad [5].

El tipo histológico también se ha asociado a supervivencia; en un estudio retrospectivo que incluyó 164,958 mujeres con cáncer de mama, se determinó si existían diferencias en la supervivencia dependiendo de subtipo de carcinoma. La incidencia de los diferentes subtipos fue Ductal infiltrante (80%), Carcinoma lobulillar (11.8%), Carcinoma mucinoso (2.4%), Comedocarcinoma (1.9%), Carcinoma medular (1.8%), Carcinoma tubular (1.4%) y carcinoma papilar (0.6%). Los subtipos ductal infiltrante y medular tuvieron los mayores porcentajes de mortalidad global, siendo estos de más del 40% [6].

En enfermedad temprana, un estudio que incluyó 243,012 individuos demostró aumento en la mortalidad de pacientes menores a 40 años en comparación de las mayores de 40 años, principalmente en estadio I con RR de 1.44 [7]

La positividad para receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP) también tiene impacto pronóstico; en un estudio donde se analizaron 155,175 mujeres con cáncer de mama, se determinó que las mujeres que tenían tumores con ambos receptores negativos, tenían riesgo de 2 a 3 veces mayor de mortalidad en comparación con pacientes con receptores positivos [8].

Varios estudios han demostrado que el subtipo inmunohistoquímico también se asocia a supervivencia:

- Estudio de 496 casos que se dividieron en 3 grupos: Grupo A (RE + y/o RP + HER2Neu -); Grupo B (RE + y/o RP + HER2Neu +); Tipo basal (Triple negativo) y un grupo con HER2Neu + receptores hormonales negativos. De estos grupos los que tuvieron peor supervivencia, con diferencia estadísticamente significativa fueron los de tipo basal y los de HER2Neu + RE - [9].
- Estudio donde se determinó secundariamente la sobreexpresión de HER2Neu en pacientes aleatorizadas a recibir o no tratamiento adyuvante; se determinó que independientemente del tratamiento dado, la sobreexpresión del receptor se asoció a peor pronóstico con RR de 2.04 para supervivencia global [10].

La presencia de ganglios axilares y en especial su número; disminuye la supervivencia. En 1996 se publicó un estudio donde se dio seguimiento a 501 mujeres vistas en la Universidad de Chicago; en este estudio se demostró que la presencia y el número de ganglios positivos son importantes para la supervivencia. Se encontró que la supervivencia libre de progresión a 20 años en pacientes con 1, 2 a 3, 4 a 9 y 10 o más ganglios fue de 69%, 59%, 36% y 38% respectivamente. También en este estudio se relacionó el tamaño tumoral con supervivencia, mostrando aumento en la recurrencia en pacientes con tumores >2cm [11].

RECEPTORES HORMONALES Y HER2NEU

El RE se identificó por primera vez en los 1960's, y la investigación en su entorno mostró que existían pacientes con cáncer de mama y presencia de este receptor que respondían a tratamiento endocrino (Tamoxifeno e inhibidores de aromatasas) [12]. Los RP, que son inducidos por estrógenos, también han probado ser predictores de respuesta y pronóstico [13]. Los RE y RP forman parte de la superfamilia de receptores hormonales nucleares. Estos receptores se localizan en el citoplasma celular; al unirse con su ligando activan sus sitios de unión al ADN, migran al núcleo y se unen a elementos de respuesta hormonal desencadenando la transcripción del ADN y producción de nuevas proteínas.

Hasta 30% a 40% de tumores mamarios metastásicos responden a tratamiento hormonal y la respuesta puede durar varios años[14]. No todas las pacientes con cáncer de mama responden a tratamiento hormonal, sólo las que expresan RE y RP se benefician por este tratamiento; aquellas con RE y RP negativos deben manejarse con quimioterapia sistémica[15].

La importancia clínica de la expresión de HER2neu en cáncer de mama se demostró en 1987[16]. El HER2neu se encuentra amplificado en 18% a 20% de los tumores mamarios y se observa más frecuentemente en tumores con receptores hormonales negativos [17]. La amplificación del HER2neu se asocia a peor pronóstico (mayor índice de recurrencia y mortalidad) en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de mama, sin tratamiento adyuvante sistémico [17, 18]. El desarrollo de la terapia molecular dirigida que inhibe la activación del HER2neu ha disminuido en forma importante el riesgo de recurrencia y mortalidad [19, 20].

TIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Los tumores invasores de mama consisten en diferentes tipos. Se enlistan los diferentes subtipos y el porcentaje de presentación [21]:

- Carcinoma ductal infiltrante: 76%
- Carcinoma lobular invasivo: 8%
- Carcinoma mixto (ductal/lobular): 7%
- Carcinoma mucinoso: 2.4%
- Carcinoma tubular: 1.5%
- Carcinoma medular: 1.2%
- Carcinoma papilar: 1%

El carcinoma ductal infiltrante es el más prevalente; microscópicamente se caracteriza por la formación de nidos y cordones celulares con formación glandular variable, las células neoplásicas inducen respuesta fibrotica cuando invaden el parénquima mamario, habitualmente estos tumores producen nódulos palpables[22].

El carcinoma lobulillar, a comparación del ductal, no produce endurecimiento del tejido afectado por lo que macroscópicamente el tumor puede ser mayor a lo medido. Microscópicamente se caracterizan por tener células pequeñas que infiltran de forma insidiosa al estroma mamario y el tejido adiposo. Se acompañan de reacción fibrotica mínima [23]. Clínicamente los carcinomas lobulillares tienen frecuencia más alta de multicentricidad y bilateralidad y tienden a enviar metástasis a sitios extraños (meninges, peritoneo y tracto gastrointestinal) [24].

Ha existido interés en los últimos años acerca de una clasificación del cáncer de mama dependiente a marcadores moleculares. Estos marcadores moleculares son el RE, RP y HER2neu. La expresión o no de estos marcadores subclasifican al cáncer de mama en diversos subtipos:

- El cáncer de mama subtipo luminal se refiere a los tumores que expresan receptores hormonales.
- El subtipo que expresa HER2neu puede o no expresar receptores hormonales [25-27]. Aunque estos tumores generalmente tienen peor pronóstico que los tumores de subtipo luminal, la efectividad de medicamentos como Trastuzumab, que inhiben la activación de este receptor, impacta de forma importante a la supervivencia[20].
- Los tumores de tipo basal no expresan receptores hormonales ni HER2neu, son mas frecuentes en mujeres afro-americanas y en mujeres con mutaciones en el gen BRCA1[25, 26, 28].

TUMORES TRIPLE NEGATIVOS

El cáncer de mama en forma general puede dividirse en dos grupos principales, los tumores con RE positivos y los RE negativos. Dentro del grupo de RE negativos existen 3 subgrupos: a) Los HER-2 positivo; b) Los tumores basales y c) Los tumores triple negativos no basales. Los tumores basales y los tumores triple negativos tienen deficiencia en la expresión de RE, RP y HER-2[29].

Anteriormente se consideraba que los tumores triple negativos eran sinónimos de tumores basales, sin embargo, varios estudios han mostrado que estas entidades no son exactamente iguales. La expresión de “marcadores basales” (CK5/6, CK14, CK17 y/o EGFR) se asocia con indicadores morfológicos (alto grado de diferenciación) e inmuno fenotípicos (positividad de p53) específicos, mutaciones de BRCA1 y peor pronóstico, comparado con los tumores triple negativos no basales [29-31], o con los tumores no basales independientemente de la expresión de receptores hormonales y de HER2neu [32, 33]. En un estudio reciente analizando varios factores fenotípicos, se pudo determinar que 23% de los tumores basales no tiene fenotipo triple negativo y los que tenían fenotipo triple negativo 29% se definieron como no basales[34].

El cáncer de mama triple negativo define tumores que no expresan RE, RP y HER2neu. Actualmente la detección de estos tumores se facilita ya que la información de expresión de RE, RP y HER2neu usualmente forma parte integral del reporte de patología en el cáncer de mama[35]. El problema principal de los tumores de mama triple negativo es la falta de un blanco terapéutico específico. Como resultado de esto el único tratamiento potencialmente efectivo es la quimioterapia convencional[36]. Existe una asociación importante entre la presencia de tumores triple negativo y tumores hereditarios de mama, principalmente con mutaciones en el gen BRCA1[37].

Varios estudios han demostrado que las variedades de cáncer de mama difieren entre edad y razas; de esta forma, los tumores triple negativos son mas frecuentes en mujeres premenopáusicas y en afro-americanas. Las mujeres de raza negra tiene el doble de riesgo de tener tumores triple negativos en comparación con mujeres de raza caucásica [38].

Los tumores triple negativos representan aproximadamente 15% de todos los tumores invasivos de mama. La mayoría se presenta con patrón ductal infiltrante, alto grado de diferenciación, formación pobre de túbulos e índices proliferativo y mitótico altos [39].

En mujeres con tumores triple negativos el riesgo de recaída se eleva en forma importante en los primeros 3 a 5 años del diagnóstico en comparación con tumores con RE positivos donde la recurrencia aparece principalmente 5 años después del diagnóstico [19].

En relación al tratamiento de pacientes con tumores triple negativo se conoce que no existe un blanco terapéutico específico por lo que la quimioterapia sistémica citotóxica es la opción viable. Se ha demostrado en análisis de estudios aleatorios que el empleo de citotóxicos a tubulina como el paclitaxel a la combinación del antibiótico adriamicina y el alquilante ciclofosfamida es benéfico principalmente en pacientes con tumores triple negativo y ganglios positivos [40].

En un estudio pudo determinarse la importancia de conocer los diferentes subtipos de cáncer de mama y las respuestas esperadas a tratamiento quimioterapéutico neoadyuvante. Se encontró aumento en la respuesta de tumores triple negativos, con 45% de respuestas completas, comparado con solo el 6% de respuestas completas en tumores luminales; sin embargo las pacientes triple negativos sin respuestas completas tuvieron menor tiempo a la recurrencia que los demás subtipos [41].

Siendo la quimioterapia la opción viable de tratar a estas pacientes, se ha intentado determinar cuales medicamentos citotóxicos pudieran ser más efectivos. Existen pocos

estudios que incluyan únicamente pacientes con tumores triple negativos. De ellos puede observarse que el cisplatino como agente único neoadyuvante ha logrado remisiones patológicas completas en aproximadamente 20% de los casos [42].

Una estrategia útil en el manejo de los tumores de mama triple negativos es la inhibición de la angiogénesis. En un estudio aleatorio donde mujeres con tumores metastásicos de mama recibieron tratamiento a base de paclitaxel con o sin Bevaizumab, se encontró un aumento en la supervivencia libre de progresión en las pacientes que recibieron Bevacizumab aun en las mujeres con tumores triple negativo[43]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las curvas de crecimiento poblacional muestran que en el futuro la población mundial va a modificarse y las enfermedades crónico-degenerativas van a ser más prevalentes. En nuestro país los tumores malignos representan la tercera causa de muerte y aparentemente no habrá cambios futuros relevantes en la estadística.

El cáncer de mama ha representado un problema de salud a nivel mundial, en nuestro país representa la segunda causa de muerte por neoplasias en mujeres, antecedida por el cáncer cervicouterino. Existen factores pronósticos bien definidos en cáncer de mama y aunque las medidas preventivas han disminuido su mortalidad, con el paso del tiempo el cáncer de mama se ha diagnosticado en edades más tempranas. Actualmente el manejo clínico del cáncer de mama incluye la detección de marcadores moleculares específicos como el receptor de estrógenos, receptor de progesterona y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano que han probado tener valor terapéutico pronóstico y predictivo. Los tumores de mama negativos para receptores hormonales y HER2 han mostrado tener peor pronóstico y mayor grado de diferenciación al diagnóstico. Es importante conocer la incidencia de tumores triple negativos en nuestro medio y determinar su asociación a peor supervivencia.

JUSTIFICACIÓN

El hospital Medica Sur es una institución que cuenta con un Centro Oncológico Integral donde se ofrece manejo multidisciplinario para el tratamiento de pacientes con padecimientos oncológicos. Siendo el primer Centro Integral para el tratamiento de

padecimientos oncológicos en nuestro país, en el ambiente no gubernamental, es importante determinar las características propias de la población manejada en este Centro. En esta institución es posible realizar los estudios necesarios para el buen diagnóstico y decisión terapéutica de los pacientes. Actualmente no se conoce la prevalencia de cáncer de mama triple negativo en hospitales privados en México. En nuestro país no se han realizado estudios que relacionen la ausencia de receptores hormonales y del receptor de crecimiento epidérmico con grupos étnicos, etapas avanzadas al tiempo del diagnóstico y la supervivencia.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia de cáncer de mama triple negativo en mujeres manejadas en el Centro Oncológico Diana Laura Riojas de Colosio del Hospital Médica Sur y describir las características generales del paciente y del tumor y supervivencia, comparándolas con mujeres con cáncer de mama receptores positivos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia de cáncer de mama triple negativo en el hospital Médica Sur
- Determinar si la presencia de tumores triple negativos afecta la supervivencia global, supervivencia libre de recurrencia local y libre de recurrencia en esta población

- Determinar si los tumores triple negativos se presentan en estadios mas avanzados al diagnostico
- Determinar si los tumores triple negativos se presentan con mayores grados de diferenciación
- Determinar si los tumores triple negativos se asocian a recurrencia temprana

HIPÓTESIS

El cáncer de mama triple negativo tiene riesgo mayor de mortalidad y recurrencia a comparación de los tumores con receptores hormonales y HER2neu positivos.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- El cáncer de mama triple negativo aumenta el riesgo de muerte
- El cáncer de mama triple negativo aumenta el riesgo de recurrencia local y general
- El cáncer de mama triple negativo tiene grado de diferenciación mayor al diagnóstico
- El cáncer de mama triple negativo se presenta en estadios mas avanzados al diagnostico
- El cáncer de mama triple negativo se presenta con datos histológicos de mayor agresividad (Permeación vascular e infiltración linfática)

MATERIAL Y MÉTODOS

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en el Centro Oncológico Diana Laura Riojas de Colosio en el hospital Médica Sur. Se revisaron los expedientes de una cohorte de mujeres con cáncer de mama diagnosticadas entre los años 1999 y 2006. Se determinó la presencia de las siguientes variables:

- Numero de expediente
- Nombre
- Numero de Biopsia
- Teléfono
- Antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama
- Fecha de nacimiento
- Edad al diagnóstico
- Fecha de diagnóstico
- Localización del tumor
 - Mama derecha, mama izquierda, Bilateral, multicéntrico
- Recurrencia local o sistémica y fecha
- Supervivencia
 - Vivo o muerto
 - Fecha de recurrencia local
 - Fecha de recurrencia
 - Fecha de defunción

- Fecha de ultimo seguimiento
- Reporte histológico
 - Carcinoma ductal, carcinoma lobulillar, otros
- Receptores
 - Receptores de estrógeno, receptores de progesterona, HER2Neu, triple negativo
- Diferenciación
 - Escala modificada de Scarff-Bloom-Richardson
 - Grado I, II o III
- Infiltración linfática o vascular
- Tamaño tumoral, Numero de ganglios y Presencia de metástasis al diagnostico
- Ganglios
 - Positivos o negativos
- Estadío al diagnostico

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a que este estudio tiene un diseño no probabilístico se tomaron los datos de 159 expedientes que cubrieron los criterios de selección.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Mujeres manejadas en el Centro Oncológico Diana Laura Riojas de Colosio del hospital Médica Sur
- Diagnostico histopatológico de cáncer de mama
- Información del estado de los receptores de estrógeno, progesterona y HER2Neu
- Información completa acerca de su estado actual

Criterios de exclusión

- Expediente Incompleto
- Desconocimiento del estado actual de la paciente

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las características de los pacientes se utilizó estadística descriptiva (media y desviación estándar). Todos los eventos se calcularon desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha del evento. La supervivencia global, libre de progresión local y libre de progresión se calcularon utilizando métodos con tablas de vida estándar. Las diferencias entre variables categóricas se calcularon utilizando el método de Chi-cuadrada obteniendo razón de momios con un intervalo de confianza del 95% y considerando una p significativa <0.05 . Las diferencias en supervivencia se calcularon utilizando modelos de regresión de Cox. Todos los análisis fueron realizados con el programa estadístico SPSS versión 17.0 (Chicago, Illinois).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Por ser un estudio retrospectivo de revisión de expedientes, sin intervención con el paciente se clasifican en el título segundo, Capítulo único, artículo 17, sección I clasificándose como investigación sin riesgo. No requiere consentimiento informado.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

Se incluyó la información de 159 mujeres con edad promedio al diagnóstico de 50.7 ± 11.3 años. El 19.6% de las pacientes tenían antecedentes familiares de primera línea de cáncer de mama. La localización de los tumores fue 48.10% en mama derecha, 49.37% en mama izquierda y 3.45% bilateral; 8.2% de las pacientes mostraron tumores multicéntricos. Los tipos histológicos fueron 86.2% ductales, 9.4% lobulillares y 4.4% de otros tipos incluyendo medulares y tubulares. La expresión de receptores fue: receptores de estrógeno positivos en 64.2% (n=102), receptores de progesterona en 63.5% (n=101) y HER2neu en 39% (n=62).

Según la escala modificada de Scarff-Bloom-Richardson se consideró de bajo grado el 6.5%, de grado intermedio 41.7% y de alto grado 51.8%.

La clasificación T al diagnóstico se determinó como T1 24.2%, T2 53.6%, T3 11.1%, T4 11.1%.

El 53.7% tuvo ganglios negativos al diagnóstico, 32.9% se clasificaron como N1, 8.7% como N2 y 4.7% como N3.

El 5.7% de los tumores fueron metastáticos al diagnóstico.

Hubo Infiltración linfática en 41 pacientes (25.9%) e infiltración vascular en 63 pacientes (39.9%)

Estadio al diagnostico: Estadio I: 24 (15.1%), Estadio IIA: 53 (33.3%), Estadio IIB: 33 (20.8%), Estadio IIIA: 19 (11.9%), Estadio IIIB: 14 (8.2%), Estadio IIIC: 8 (5%), Estadio IV: 8 (5.7%)

CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES TRIPLE NEGATIVOS VS NO TRIPLE NEGATIVOS

De las 159 pacientes analizadas el 18.7% (n=30) presentaron tumores triple negativos. En la tabla 1 se hace una comparación de las características generales entre tumores triple negativos y los no triple negativos. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes triple negativos y no triple negativos.

Tabla 1.- Características generales Triple negativos vs No triple negativos

Características	Total No pacientes	Triple negativo		NO triple negativo		p
		No	%	No	%	
AHF Ca mama						
No	127	21	72.4	106	82.1	
Si	31	8	27.6	23	17.9	0.29
Histología						
Ductal	138	28	93.4	110	85.2	
Lobulillar	15	1	3.3	14	10.8	
Otros	6	1	3.3	5	4	0.36
SBR						
1	9	0	0	9	8.1	
2 y 3	130	28	100	102	91.9	0.20
Infiltración linfática						
-	117	22	73.3	95	74.2	
+	41	8	26.7	33	25.8	0.92
Infiltración vascular						
-	95	17	56.6	78	60.9	
+	63	13	43.4	50	39.1	0.68
T al diagnostico						
1	37	4	14.2	33	26.4	
2	82	16	57.1	66	52.8	
3	17	3	10.7	14	11.2	
4	17	5	18.0	12	9.6	0.41
N al diagnostico						
0	80	14	51.8	66	54.0	
1	49	9	33.3	40	32.7	
2	13	4	14.9	9	7.3	
3	7	0	0	7	6	0.25
M al diagnostico						
0	149	28	93.3	121	94.5	
1	9	2	6.7	7	5.5	0.68
Ganglios positivos						
-	78	14	46.6	64	50.3	
+	79	16	53.4	63	49.7	0.84

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA LOCAL

La supervivencia libre de recurrencia local en toda la población fue de 93.3% (IC 95% 88.8-97.8) a 2 años y de 86.8% (IC 95% 79.2-94.4) a 5 años. Los factores que mostraron disminución estadísticamente significativa de la supervivencia libre de recurrencia local en análisis univariado fueron (Tabla 2): los tumores triple negativos (Fig. 1) y el tamaño al diagnóstico. El análisis multivariado (Tabla 3) mostró que el tener tumor triple negativo, grado alto nuclear al diagnóstico y tamaño tumoral son los factores independientes que aumentan el riesgo de recurrencia local.

Tabla 2.- Análisis univariado de supervivencia libre de recurrencia local

Variable	2 años (IC 95%)	5 años (IC 95%)	p
Receptores			
Triple negativo	91.9 (81.2-102.6)	61.8 (29.9-93.7)	0.05
NO triple negativo	93.6 (88.3-98.6)	91.9 (86.1-97.7)	
Edad			
<50 años	95 (89.6-100.4)	88.4 (78.3-98.5)	0.45
≥ 50 años	91.6 (84.6-98.6)	85.3 (74.6-96)	
Multicéntrico			
-	93.4 (88.7-98.1)	86.0 (77.6-94.4)	0.78
+	91.7 (76.1-107.3)	91.7 (76.1-107.3)	
Histología			
Ductal	92.4 (87.4-97.4)	86.5 (78.5-94.5)	0.22
Lobulillar	100	100	
Otros	100	100	
Receptores de estrógeno			
-	93.5 (86.5-100.5)	79.9 (64.1-95.7)	0.51
+	93.1 (87.2-98.9)	90.9 (83.9-97.9)	
Receptores de progesterona			
-	93.8 (87.0-100.6)	77.4 (61.6-93.2)	0.25
+	92.9 (86.9-98.9)	92.9 (86.9-98.9)	
HER2neu			
-	93.4 (87.8-99.0)	83.0 (71.9-94.1)	0.28
+	93.2 (85.8-100.6)	93.2 (85.8-100.6)	
SBR			
1	100	100	0.38
2 y 3	92 (86.8-97.2)	84.0 (74.8-93.2)	
SBR			
1 y 2	94.0 (87.4-100.6)	94.0 (87.4-100.6)	0.12
3	90.8 (82.6-98.2)	73.5 (56.9-90.1)	
Infiltración linfática			
-	92.2 (86.6-97.8)	88.1 (80.5-95.7)	0.90
+	96.6 (90.0-103.2)	82.3 (62.9-101.7)	
Infiltración vascular			
-	94.2 (88.8-99.6)	91.8 (84.8-98.8)	0.55
+	92.3 (85.1-99.5)	81.5 (68.2-94.8)	
T			
1 y 2	95.4 (91.1-99.7)	89.1 (80.9-97.3)	0.020
3 y 4	84.9 (71.0-98.8)	76.4 (56.3-96.5)	
N			
0	93.2 (86.8-99.6)	82.4 (69.1-95.7)	0.75
1	90.0 (80.6-99.4)	90.0 (80.6-99.4)	
2	100	100	
3	100	100	
Ganglios positivos			
-	93.0 (86.4-99.6)	82.4 (69.5-95.3)	0.72
+	93.3 (87.1-99.5)	90.6 (82.1-98.8)	

Fig 1.- Curvas de supervivencia libre de recurrencia local: Triple negativos vs no triple negativos

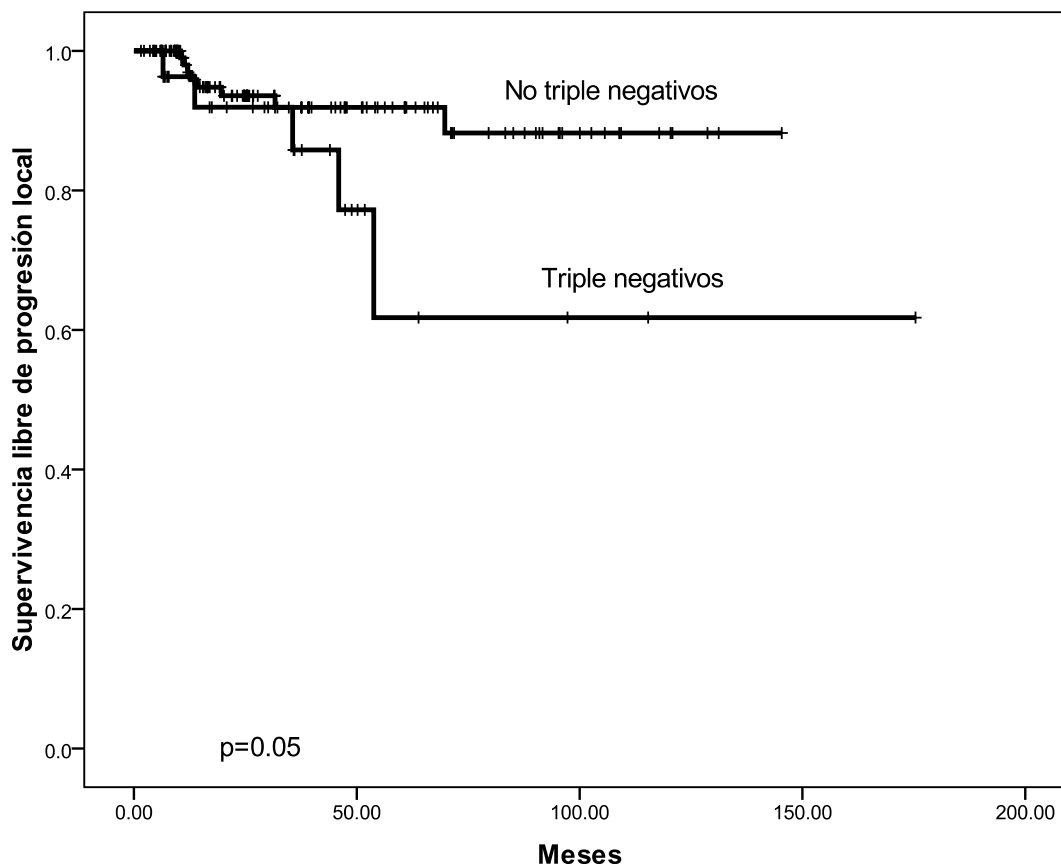


Tabla 3.- Análisis multivariado de supervivencia libre de recurrencia local

Variable	HR	IC 95%	p
Triple negativo	2.08	1.02-4.41	0.05
Tamaño tumoral	1.47	0.94-2.3	0.09
SBR \geq 3	3.41	1.5-7.6	0.003

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

En la población general estudiada la supervivencia libre de progresión media fue de 95.5 meses. La supervivencia libre de progresión en la población total a 2 años fue de 84.2% (95% IC 77.6-90.8) y a 5 años de 65.2% (95% IC 54.7-75.7). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tumores triple negativos y no triple negativos (Fig. 2). En análisis univariado (Tabla 4) las características más importantes que disminuyen supervivencia libre de progresión son la ausencia de expresión de receptores de estrógeno y progesterona, el tamaño tumoral y grado SBR alto. En análisis multivariado (Tabla 5) el tamaño y SBR alto fueron factores independientes que aumentaron el riesgo de recurrencia.

Tabla 4.- Análisis univariado de supervivencia libre de progresión.

Variable	2 años (IC 95%)	5 años (IC 95%)	p
Receptores			
Triple negativo	78.9 (62.3-95.5)	42.0 (15.4-68.6)	0.13
NO triple negativo	85.4 (78.4-92.4)	70.8 (58.9-82.7)	
Multicéntrico			
-	84.0 (77.0-91.0)	62.5 (51.0-74.0)	0.86
+	83.9 (63.6-104.3)	83.9 (63.6-104.3)	
Histología			
Ductal	83.7 (76.5-90.9)	63.4 (51.9-74.9)	0.49
Lobulillar	92.9 (79.4-106.4)	92.9 (79.4-106.4)	
Otros	100	100	
Receptores de estrógeno			
-	77.8 (65.5-90.1)	43.6 (26.0-61.2)	0.02
+	88.0 (80.6-95.4)	80.3 (69.6-91.0)	
Receptores de progesterona			
-	78.7 (67-90.4)	52.4 (35.2-69.6)	0.047
+	87.7 (80.1-95.3)	74.5 (62.9-87.0)	
HER2neu			
-	83.2 (74.8-91.6)	67.5 (54.8-80.2)	0.79
+	86.3 (76.0-96.6)	62.5 (44.5-80.5)	
SBR			
1	100	100	0.15
2 y 3	82.9 (75.5-90.3)	59.6 (47.0-71.6)	
SBR			
1 y 2	92.6 (85.6-97.6)	76.3 (60.5-92.1)	0.004
3	74.6 (62.5-86.7)	44.5 (27.5-61.5)	
Infiltración linfática			
-	84.6 (75.9-90.7)	85.3 (53.2-77.4)	0.85
+	82.9 (69.2-96.6)	65.0 (43.7-86.3)	
Infiltración vascular			
-	85.7 (77.3-94.1)	66.9 (52.6-81.2)	0.95
+	82.7 (72.4-93.0)	63.8 (48.2-79.4)	
T			
1 y 2	88.8 (82.2-95.4)	72.9 (61.4-84.4)	0.003
3 y 4	65.1 (46.3-83.9)	43.8 (19.9-67.7)	
N			
0 a 1	83.2 (75.8-90.6)	67.9 (56.4-79.4)	0.21
2 a 3	78.2 (55.9-100.5)	58.6 (29.8-87.4)	
Ganglios positivos			
-	84.7 (75.5-93.9)	64.6 (48.4-80.8)	0.64
+	83.1 (73.0-93.2)	66.9 (51.7-82.1)	
SBR			
I	100	100	0.002
II	91.7 (83.8-99.5)	73.9 (56.7-91.1)	
III	74.6 (62.5-86.7)	44.5 (27.5-61.5)	

Fig 2.- Curvas de supervivencia libre de progresión: Triple negativos vs No triple negativos

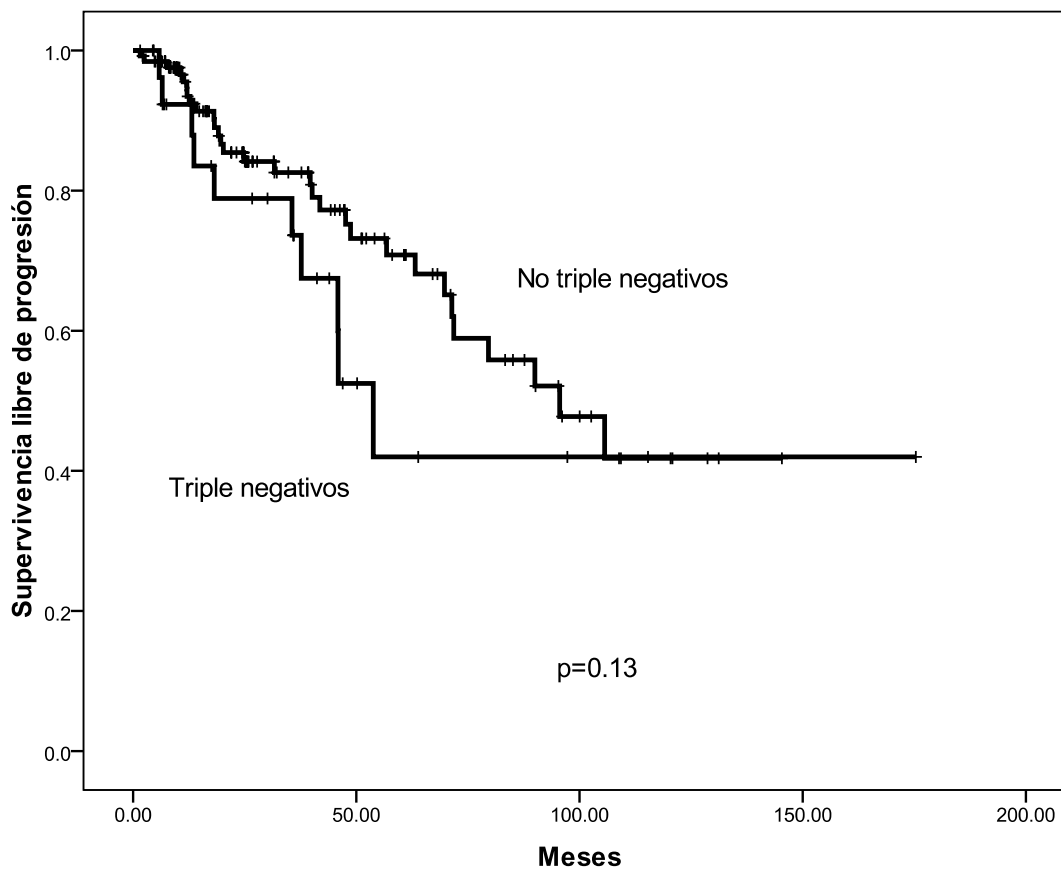


Tabla 5.- Análisis multivariado de supervivencia libre de progresión

Variable	HR	IC 95%	p
Triple negativo	1.51	0.56-4.07	0.41
RE	0.73	0.25-2.12	0.73
RP	0.98	0.32-2.94	0.97
T 3-4	2.43	1.16-5.08	0.01
SBR 3	3.14	1.37-7.20	0.007

SUPERVIVENCIA GLOBAL

La supervivencia global en la población total de pacientes fue de 91.9% (IC 95% 87-96.8) a 2 años y de 75.2% (IC 95% 65.3-85.1) a 5 años. La supervivencia global se vio afectada significativamente por el estadio al diagnóstico (Figura 3). Los pacientes con tumores triple negativos tiene supervivencia global menor a comparación con los no triple negativos (Fig. 4). El análisis univariado (Tabla 6) muestra que los factores que afectan a la supervivencia global son: la ausencia de receptores de estrógeno y progesterona y el tamaño tumoral. En el análisis multivariado el factor mas importante que aumenta el riesgo de muerte es el tamaño tumoral, la presencia de tumor triple negativo en análisis multivariado no alcanza diferencia estadísticamente significativa.

Fig. 3.- Supervivencia global dependiendo a estadio

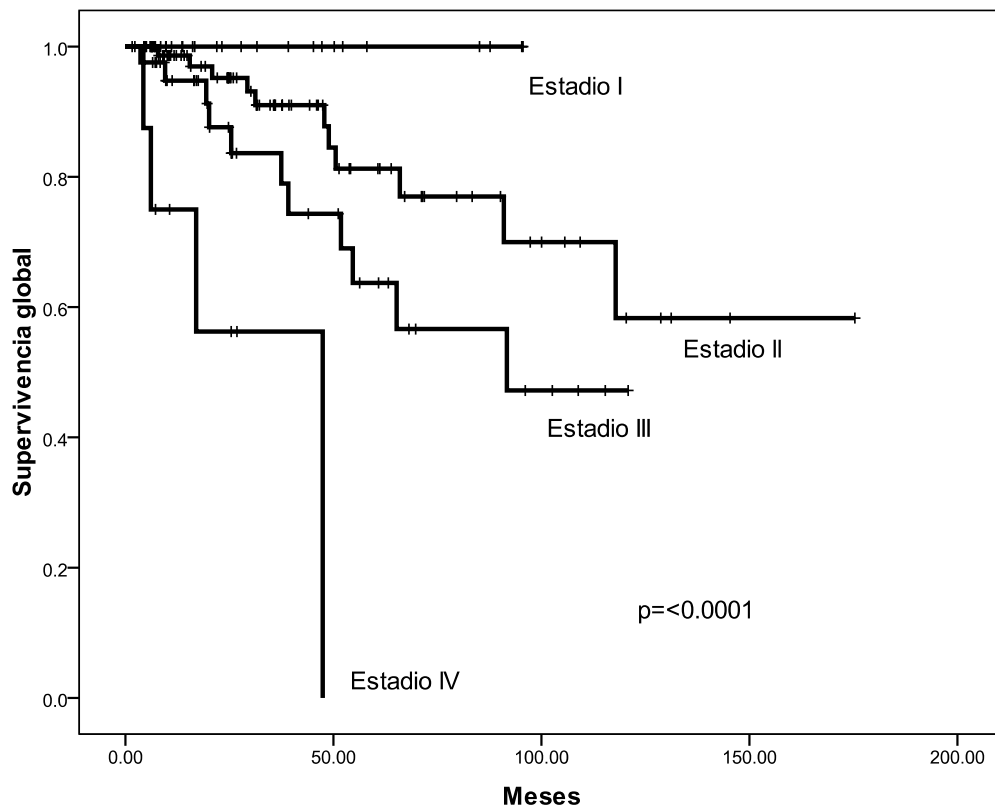


Tabla 6.- Análisis univariado de Supervivencia global

Variable	2 años (IC 95%)	5 años (IC 95%)	p
Receptores			
Triple negativo	83.4 (68.4-98.4)	50.9 (23.1-78.5)	0.04
NO triple negativo	94.0 (89.3-98.7)	81.0 (71.1-90.9)	
Edad			
<50 años	89.7 (81.7-97.7)	72.5 (57.3-87.7)	0.29
≥ 50 años	94.0 (88.2-99.8)	77.9 (65.0-90.8)	
Multicéntrico			
-	92.0 (88.0-97.0)	73.1 (62.2-84.0)	0.72
+	90.9 (73.9-107.9)	90.9 (73.9-107.9)	
Histología			
Ductal	93.5 (88.8-98.2)	76.2 (65.7-86.7)	0.99
Lobulillar	84.0 (63.3-104.7)	70.0 (39.7-100.3)	
Otros	100	100	
Receptores de estrógeno			
-	87.4 (77.8-97.0)	56.4 (38.6-74.2)	0.003
+	94.7 (89.7-99.7)	88.9 (79.7-98.1)	
Receptores de progesterona			
-	87.7 (78.3-97.1)	64.6 (48.0-81.2)	0.03
+	94.7 (89.7-99.7)	83.1 (71.6-94.6)	
HER2neu			
-	89.8 (83-96.6)	71.1 (57.4-84.8)	0.90
+	95.5 (89.3-101.7)	80.1 (65.6-94.6)	
SBR			
1	100	100	0.25
2 y 3	94.0 (89.3-98.7)	74.9 (63.6-86.2)	
SBR			
1 y 2	98.5 (95.6-101.4)	88.9 (78.2-99.6)	0.03
3	89.9 (81.3-98.5)	62.8 (44.6-81)	
Infiltración linfática			
-	95.6 (91.3-99.9)	79.6 (68.5)	0.20
+	83.8 (70.5-97.1)	66.2 (45.7-86.7)	
Infiltración vascular			
-	91.9 (85.7-98.1)	72.2 (58.1-86.3)	0.36
+	93.5 (86.5-100.5)	80.4 (66.7-94.1)	
T			
1 y 2	95.5 (91.2-99.8)	82.5 (72-93)	0.008
3 y 4	85.3 (71.6-99)	57.4 (32.9-81.9)	
N			
0 a 1	93.8 (88.9-98.7)	78.2 (67.3-89.1)	0.16
2 a 3	85.9 (67.7-104.1)	66.8 (39.6-94.0)	
Ganglios positivos			
-	95.5 (90.5-100.5)	71.4 (55-87.8)	0.56
+	88.3 (80.1-96.5)	77.7 (65.4-90.0)	

Fig. 4.- Curvas de supervivencia global: Triple negativo vs no triple negativos

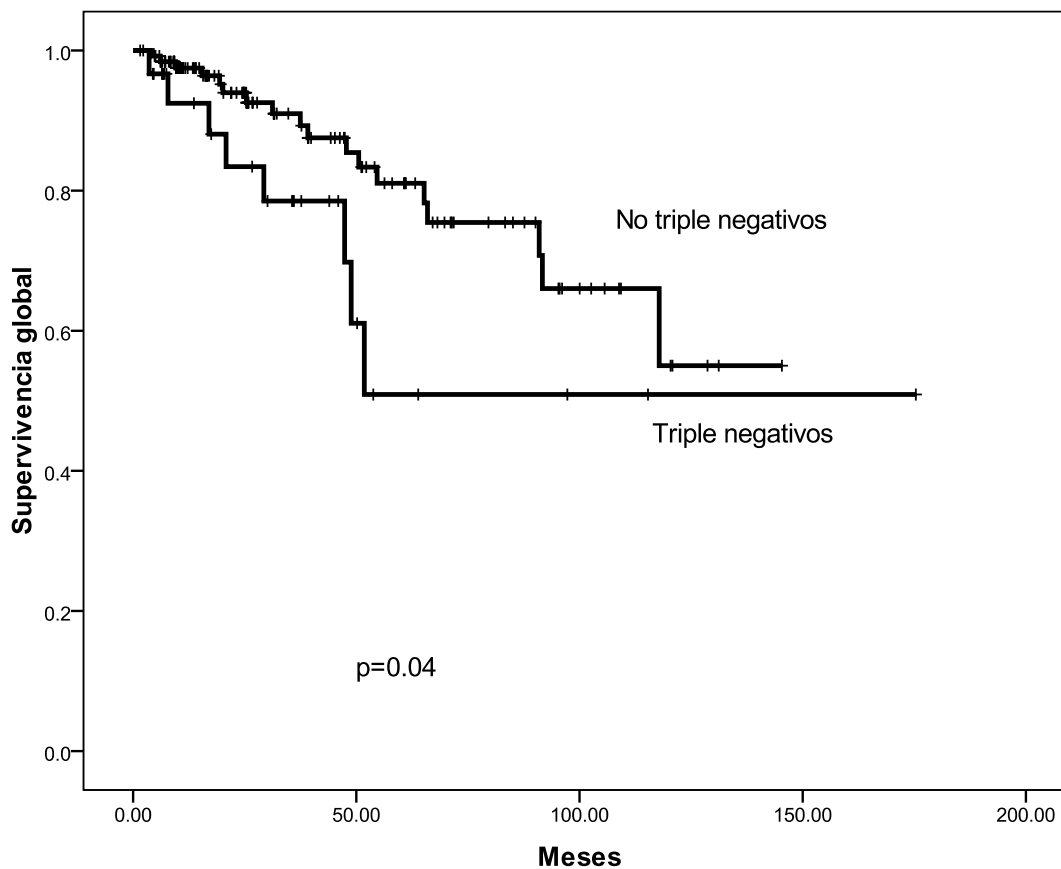


Tabla 7.- Análisis multivariado de supervivencia global

Variable	HR	IC 95%	p
Triple negativo	1.19	0.33-4.3	0.78
RE	0.33	0.08-1.22	0.09
RP	1.06	0.28-3.91	0.92
T	1.91	1.04-3.52	0.03
SBR	2.22	0.76-6.4	0.14

DISCUSIÓN

La clasificación del cáncer de mama de acuerdo a la expresión genética y de expresión de receptores ha demostrado tener significados pronóstico y de decisión de tratamientos [44].

La forma más fácil de determinar los diferentes tipos de cáncer de mama es por la inmunohistoquímica. Las organizaciones internacionales definen como un reporte histopatológico de cáncer de mama completo aquel que incluye la expresión presente o ausente de RE, RP y HER2neu [22].

El tratamiento hormonal en pacientes con tumores que expresan RE ha mostrado aumentar la supervivencia[45]. Sin embargo en los tumores triple negativos no existe un blanco terapéutico que pudiera ser aprovechado para tratamiento dirigido[46].

Los tumores triple negativos se observan más frecuentemente en mujeres jóvenes, premenopáusicas, con descendencia africana y con estado socioeconómico bajo [9]. También se ha demostrado una asociación entre mujeres hispánicas con tumores triple negativos [47-50].

Estudios en varios países han buscado determinar la importancia de la expresión de estos receptores en el pronóstico del cáncer de mama.

En un estudio retrospectivo se revisaron 482 pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos después de cirugía, quimioterapia y radioterapia. Se revisó la relación entre tumores triple negativos y el pronóstico. En este estudio se demostró aumento del riesgo de muerte específica por la enfermedad (HR= 1.79; 95% IC, 1.03-3.22; $P = .047$) [51].

En otro estudio de 160 pacientes, 10.6% tenían tumores triple negativos; los tumores se asociaron a mayor grado nuclear y a la presencia de ganglios positivos al tiempo del diagnóstico. No se analizó supervivencia [52].

En otro estudio, el análisis retrospectivo de 1048 pacientes determinó que 15.9% tenían tumores triple negativos. En análisis univariado de los pacientes con tumores triple negativos reveló menor supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global, sin embargo el estudio multivariado no mostró diferencias estadísticas entre los dos grupos [53].

Este estudio muestra la incidencia de tumores triple negativos en un grupo de población mexicana. En nuestro estudio se demostró que el porcentaje de tumores triple negativos es de 18.7%. Las características generales de las pacientes no variaron cuando se compararon las pacientes con tumores triple negativos con las no triple negativos. La supervivencia libre de recurrencia local se vio afectada y fue menor en las pacientes con tumores triple negativos de acuerdo al análisis multivariado. La supervivencia global y libre de recurrencia y la supervivencia global en análisis multivariado no resultaron afectadas por la presencia de tumores triple negativos; sin embargo en el análisis univariado pudo apreciarse disminución de la supervivencia cuando los tumores fueron triple negativos. Los factores que afectaron en forma significativa la supervivencia libre de recurrencia fueron el tamaño tumoral al diagnóstico (tumores T3 o T4) y los tumores de alto grado (SBR III). El estadio tumoral al tiempo del diagnóstico es determinante para el pronóstico de supervivencia como se aprecia en la figura 3. El tamaño tumoral fue factor independiente que afectó la supervivencia global de acuerdo al análisis multivariado.

Debe señalarse que existe un estudio que opuesto a la mayoría, demostró mejoría en la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global en pacientes triple negativos [54]; sin embargo este particular estudio incluyó 470 pacientes con tumores más avanzados: grado III invasivos, vistos en el periodo 1975 a 1991 con menores recursos terapéuticos y solo 26% de ellos recibió tratamiento adyuvante.

Los estudios de tratamiento neoadyuvante han mostrado que los tumores triple negativo pueden responder bien a la quimioterapia y se han considerado otros tratamientos alternativos para este grupo de pacientes [41].

Los tumores triple negativos pueden sobreexpresar el receptor HER1; actualmente se realizan estudios prospectivos de manejo con nuevos agentes que bloquean la activación de este receptor [46, 55].

Otros estudios que asocian poblaciones de gente joven al tiempo de diagnóstico con aumento en la incidencia de recurrencia local [56-58]; sin embargo en nuestra población no se demostró aumento en la incidencia de recurrencia local en los pacientes menores de 50 años.

CONCLUSIÓN

El estudio demuestra por primera vez cual es la incidencia de tumores triple negativos en una cohorte de pacientes mexicanas y su impacto en la supervivencia. Se pudo notar una disminución significativa en la supervivencia libre de progresión local en las pacientes con tumores triple negativos; sin embargo no hubo diferencia significativa en análisis multivariado en supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Deberán realizarse estudios con mayor numero de pacientes para determinar si realmente la presencia de tumores triple negativos afecta la supervivencia global.

REFERENCIAS

1. Hortobagyi, G.N., et al., *The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival*. Clin Breast Cancer, 2005. **6**(5): p. 391-401.
2. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
3. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2008*. CA Cancer J Clin, 2008. **58**(2): p. 71-96.
4. *Registro Histopatologico de Neoplasias malignas, México 2003*.
5. Nottage, M.K., et al., *Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumour recurrence and its impact on disease-specific survival of women with node-negative breast cancer: a prospective cohort study*. Breast Cancer Res, 2006. **8**(4): p. R44.
6. Li, C.I., R.E. Moe, and J.R. Daling, *Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years*. Arch Intern Med, 2003. **163**(18): p. 2149-53.
7. Gnerlich, J.L., et al., *Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease*. J Am Coll Surg, 2009. **208**(3): p. 341-7.
8. Dunnwald, L.K., M.A. Rossing, and C.I. Li, *Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients*. Breast Cancer Res, 2007. **9**(1): p. R6.
9. Carey, L.A., et al., *Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study*. Jama, 2006. **295**(21): p. 2492-502.

10. Pritchard, K.I., et al., *HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy*. N Engl J Med, 2006. **354**(20): p. 2103-11.
11. Quiet, C.A., et al., *Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes*. J Clin Oncol, 1996. **14**(12): p. 3105-11.
12. McGuire, W.L., et al., *Current status of estrogen and progesterone receptors in breast cancer*. Cancer, 1977. **39**(6 Suppl): p. 2934-47.
13. Rakha, E.A., et al., *Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype*. J Clin Oncol, 2007. **25**(30): p. 4772-8.
14. Manni, A., B. Arafah, and O.H. Pearson, *Estrogen and progesterone receptors in the prediction of response of breast cancer to endocrine therapy*. Cancer, 1980. **46**(12 Suppl): p. 2838-41.
15. McClelland, R.A., et al., *Immunocytochemical assay for estrogen receptor: relationship to outcome of therapy in patients with advanced breast cancer*. Cancer Res, 1986. **46**(8 Suppl): p. 4241s-4243s.
16. Slamon, D.J., et al., *Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene*. Science, 1987. **235**(4785): p. 177-82.
17. Wolff, A.C., et al., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer*. J Clin Oncol, 2007. **25**(1): p. 118-45.
18. Ross, J.S., et al., *Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein*. Mol Cell Proteomics, 2004. **3**(4): p. 379-98.
19. Dent, R., et al., *Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(15 Pt 1): p. 4429-34.

20. Romond, E.H., et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1673-84.
21. Li, C.I., D.J. Uribe, and J.R. Daling, *Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer*. Br J Cancer, 2005. **93**(9): p. 1046-52.
22. Elston, C.W. and I.O. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. Histopathology, 1991. **19**(5): p. 403-10.
23. Yeatman, T.J., et al., *Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management*. Ann Surg, 1995. **222**(4): p. 549-59; discussion 559-61.
24. Ferlicot, S., et al., *Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast*. Eur J Cancer, 2004. **40**(3): p. 336-41.
25. Brenton, J.D., et al., *Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application?* J Clin Oncol, 2005. **23**(29): p. 7350-60.
26. Sorlie, T., *Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities*. Eur J Cancer, 2004. **40**(18): p. 2667-75.
27. Sotiriou, C., et al., *Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(18): p. 10393-8.
28. Turner, N., A. Tutt, and A. Ashworth, *Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(10): p. 814-9.
29. Rakha, E.A., J.S. Reis-Filho, and I.O. Ellis, *Basal-like breast cancer: a critical review*. J Clin Oncol, 2008. **26**(15): p. 2568-81.

30. Lakhani, S.R., et al., *Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(14): p. 5175-80.
31. Tischkowitz, M., et al., *Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer*. BMC Cancer, 2007. **7**: p. 134.
32. Rakha, E.A., et al., *Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression*. Histopathology, 2007. **50**(4): p. 434-8.
33. van de Rijn, M., et al., *Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome*. Am J Pathol, 2002. **161**(6): p. 1991-6.
34. Bertucci, F., et al., *How basal are triple-negative breast cancers?* Int J Cancer, 2008. **123**(1): p. 236-40.
35. Sloane, J.P., et al., *Consistency achieved by 23 European pathologists from 12 countries in diagnosing breast disease and reporting prognostic features of carcinomas*. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Virchows Arch, 1999. **434**(1): p. 3-10.
36. Schneider, B.P., et al., *Triple-negative breast cancer: risk factors to potential targets*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(24): p. 8010-8.
37. Foulkes, W.D., et al., *Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(19): p. 1482-5.

38. Bauer, K.R., 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*, 2007. **109**(9): p. 1721-8.
39. Weigelt, B., et al., *Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types*. *J Pathol*, 2008. **216**(2): p. 141-50.
40. Hayes, D.F., et al., *HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(15): p. 1496-506.
41. Rouzier, R., et al., *Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy*. *Clin Cancer Res*, 2005. **11**(16): p. 5678-85.
42. Byrski, T., et al., *Response to neo-adjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancers*. *Breast Cancer Res Treat*, 2008. **108**(2): p. 289-96.
43. Miller, K., et al., *Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(26): p. 2666-76.
44. Jacquemier, J., et al., *Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis*. *Cancer Res*, 2005. **65**(3): p. 767-79.
45. Fisher, B., et al., *Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials*. *Lancet*, 2004. **364**(9437): p. 858-68.
46. Nielsen, T.O., et al., *Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma*. *Clin Cancer Res*, 2004. **10**(16): p. 5367-74.

47. Elledge, R.M., et al., *Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States*. J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(9): p. 705-12.
48. Gapstur, S.M., et al., *Hormone receptor status of breast tumors in black, Hispanic, and non-Hispanic white women. An analysis of 13,239 cases*. Cancer, 1996. **77**(8): p. 1465-71.
49. Li, C.I., K.E. Malone, and J.R. Daling, *Differences in breast cancer hormone receptor status and histology by race and ethnicity among women 50 years of age and older*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. **11**(7): p. 601-7.
50. Pegoraro, R.J., et al., *Estrogen and progesterone receptors in breast cancer among women of different racial groups*. Cancer Res, 1986. **46**(4 Pt 2): p. 2117-20.
51. Haffty, B.G., et al., *Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer*. J Clin Oncol, 2006. **24**(36): p. 5652-7.
52. Aksoy, S., et al., *Demographic, clinical, and pathological characteristics of Turkish triple-negative breast cancer patients: single center experience*. Ann Oncol, 2007. **18**(11): p. 1904-6.
53. Lin, C., et al., *Triple negative breast carcinoma is a prognostic factor in Taiwanese women*. BMC Cancer, 2009. **9**: p. 192.
54. Fulford, L.G., et al., *Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival*. Breast Cancer Res, 2007. **9**(1): p. R4.
55. Matos, I., et al., *p63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas*. Virchows Arch, 2005. **447**(4): p. 688-94.

56. Elkhuisen, P.H., et al., *High local recurrence risk after breast-conserving therapy in node-negative premenopausal breast cancer patients is greatly reduced by one course of perioperative chemotherapy: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study*. J Clin Oncol, 2000. **18**(5): p. 1075-83.
57. Gajdos, C., et al., *Stage 0 to stage III breast cancer in young women*. J Am Coll Surg, 2000. **190**(5): p. 523-9.
58. Jobsen, J.J., J. van der Palen, and J.H. Meerwaldt, *The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy*. Eur J Cancer, 2001. **37**(15): p. 1820-7.