Artículo de revisión

Cáncer de mama triple negativo, estado actual

Emilio José Olaya Guzmán*

RESUMEN

El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres, se han hecho múltiples esfuerzos para clasificarlo con base en su perfil genético y el perfil de tinción de inmunohistoquímica. El cáncer de mama triple negativo se define por su falta de expresión a receptores de estrógeno, receptores de progesterona y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2. Representa 15% de todos los cánceres de mama y son más frecuentes en mujeres premenopáusicas afroamericanas. Tiene distintas características moleculares, histológicas y clínicas, que incluyen particularmente el mal pronóstico a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia estándar. Se ha asociado con el llamado cáncer de mama *basal-like* por todas las similitudes que guardan entre sí; sin embargo, no son sinónimos, por lo que siguen haciéndose esfuerzos para poder diferenciarlos con técnicas rutinarias de patología. Además de revisar dichas características, nos enfocamos en su tratamiento actual y en las terapias blanco posibles de acuerdo con los defectos moleculares propios de este subgrupo, incluidas las implicaciones de la disfunción del BRCA1.

Palabras clave: cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama *basal-like*, BRCA1, receptor estrogénico, receptor de progesterona, HER-2, tratamiento del cáncer de mama.

ABSTRACT

Due to breast cancer is the most frequent cancer in women, there have been done many efforts to classify it in base of its genetic profile and immunohistochemical staining profile. Triple-negative breast cancer is defined by a lack of expression of estrogen and progesterone receptor as well as human epidermal growth factor receptor 2. It represents 15% of all types of breast cancer and arise more frequently in premenopausal Afro-American women. They are characterized by different molecular, histological and clinical features, particularly including the poor prognostic in spite of their high sensitivity to standard chemotherapy. They have been associated to breast cancer “basal-like” for their similarities, although not synonymous, there are still doing efforts for differentiate them by routine pathology techniques. In addition to the revision of these features, we focus in the current treatment and the possible target therapies in agreement to the molecular dysfunctions characteristic of this subgroup, including the implications of the BRCA1 dysfunction.

Key words: triple-negative breast cancer, basal-like breast cancer, BRCA1, estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, breast cancer treatment.

El cáncer más común en las mujeres es el cáncer de mama. Las mejoras en el tamizaje, en el manejo temprano del cáncer y en el tratamiento sistémico coadyuvante, y la disminución de la terapia hormonal de reemplazo han hecho que disminuyan la incidencia y la mortalidad en los países industrializados; aunque en el mundo se está incrementando.[1] El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea clasificada en subgrupos moleculares con diferente pronóstico por su perfil de expresión genética.[2] Diferenciar estos subtipos en un intento de guiar la práctica clínica puede ser costoso e impráctico, por ello el perfil de tinción por inmunohistoquímica (IHQ) de las muestras fijas en formol y puestas en parafina puede ser un sustituto útil en el análisis de la expresión genética en aplicaciones clínicas en gran escala y en estudios clínicos retrospectivos.[2] A pesar de la existencia de muchos factores pronóstico disponibles, sólo unos cuantos se usan de rutina en la clínica, los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano

* Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Correspondencia: Dr. Emilio José Olaya Guzmán. Montes Urales 800, colonia Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF. Correo electrónico: drejolaya@yahoo.com
Recibido: julio, 2010. Aceptado: septiembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Olaya-Guzmán EJ. Cáncer de mama triple negativo, estado actual. Rev Esp Med Quir 2010;15(4):228-236.

www.nietoeditores.com.mx

(EGFR)-2 (HER-2), que son de importancia central en la toma de decisiones en la terapéutica, en la predicción de la respuesta al tratamiento y en la determinación del patrón de recaída.[3]

DEFINICIÓN

El cáncer de mama triple negativo (BCTN) es un término usado para describir un grupo de tumores de mama biológicamente diverso que carece de expresión de ER, PR y HER-2 y que tiende a tener un mal pronóstico.[3]

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

Se demostró que los análisis de expresión genética tienen el potencial de capturar la heterogenicidad de la enfermedad. Así se diferenció al cáncer de mama en subclases sólo con base en las diferencias observadas en dicho perfil y se demostró que la expresión de ER y HER-2 representa dos determinantes mayores de subgrupos moleculares del cáncer de mama.[4] Considerando que las mamas consisten en dos capas celulares que pueden diferenciase por la expresión de algunos marcadores celulares: una epitelial luminal bien diferenciada interna, y otra externa, a lo largo de la membrana basal,[5] se inició el establecimiento de un sistema de clasificación de cáncer de mama distinguiendo cinco subgrupos moleculares usando agrupaciones jerárquicas no supervisadas.[2] Dos subtipos que son ER positivos: luminal A y luminal B que expresan citoqueratinas (CKs) de bajo peso molecular incluyendo CK7, CK8, CK18, y CK19 e integrina alfa-6 MUC1, BCL2, ER, PR, GATA3, y moléculas de adhesión de células epiteliales,[5] y que por tanto, podrían originarse de una célula precursora luminal más diferenciada. Y otros tres, caracterizados por tener una expresión baja de ER y que denominaron: cáncer de mama *basal-like* (BCBL) caracterizado por la falta de expresión de ER, PR, HER-2 (por ej. BCTN)[6] y por la presencia de células mioepiteliales que expresan citoqueratinas basales como CK5/6, CK14, CK17, vimentina, p-caderina, aB cristalina, caveolinas 1 y 2, EGFR, y un alto índice de proliferación,[5] cáncer de mama "erbB2-like/HER-2-like" que muestra expresión aumentada de genes asociados con el erbB2 y cáncer de mama *normal-like* (BCNL) porque comparte características del tejido mamario normal. Aunque más bien, parece ser sólo un artefacto[6] por tener un porcentaje de "contaminación alta" de tejido mamario normal en el espécimen. El término cáncer de mama *basal-like* radica en el parecido del patrón de expresión al observado entre las células normales basales/mioepiteliales de la mama por lo que se ha dicho que el cáncer de mama *basal-like* nace de dicha capa externa. O quizá se originen de células madre precursoras de células mioepiteliales basales.[7] Esta clasificación no solo es importante por las características moleculares, sino también porque los subtipos pueden pronosticar el comportamiento clínico de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total.[2]

ASOCIACIÓN ENTRE TRIPLE NEGATIVO Y *BASAL LIKE*

Los cánceres de mama *basal-like* (BCBL) representan 15 a 20% de todos los cánceres de mama.[8,9] Muchos piensan que los términos BCBL y cáncer de mama triple negativo (BCTN) son sinónimos por las similitudes que guardan entre sí, pero no todos los cánceres de mama *basal-like* son triple negativo, ni tampoco, todos los triple negativo consisten en el subtipo biológico *basal-like*.[2,10-13] Por ejemplo, de 15 a 45% de los cánceres de mama *basal-like* han expresado ER[2,14] y 14% expresan HER-2,[15] de 16 a 44% de los cánceres de mama triple negativo son negativos para todos los marcadores basales,[15,16] 7.3% de los cánceres de mama no triple negativo los expresan,[17] y 71% de los cánceres de mama triple negativo son positivos para al menos un marcador basal,[18] y la expresión de EGFR puede encontrarse en 57% de los cánceres de mama *basal-like* pero solo en 8% de los cánceres de mama no *basal-like*.[19] Además, se demostró que los subtipos moleculares no son el reflejo de estos parámetros clínicos, lo que le da más peso al argumento de que el cáncer de mama *basal-like* y el triple negativo no son mutuamente excluyentes.[20]

Por ello, debemos ser consistentes en el uso del término triple negativo, y sólo usar el término *basal-like* cuando se refiere a estudios que lo definieron sobre la base de tinciones positivas a citoqueratinas basales. Si bien se pueden identificar usando la expresión del perfil

genético por análisis de datos de microarreglos tisulares (TMAs) y categorizarlos por inmunohistoquímica, no hay un método clínico validado para detectarlo. Lo ideal sería, sin embargo, que se hiciera por TMAs, pero es una tecnología no disponible de manera rutinaria, y la definición de los grupos varía de acuerdo con los genes escogidos para definir estos tumores, por lo que se sigue buscando una definición más precisa del cáncer de mama *basal-like* que sea accesible a la práctica clínica diaria por métodos de inmunohistoquímica de rutina.

Como ejemplo tenemos dos propuestas. En la primera[21] usaron un panel de 21 tumores *basal-like* determinados por su perfil de expresión genética, los describieron como tumores ER y HER-2 negativos, siendo positivos para citoqueratinas basales (CK5/6), HER-1 o c-KIT (o las tres). Luego, usando TMAs de 930 pacientes de cáncer de mama con seguimiento a 17.4 años, determinaron que el panel de estos cuatro anticuerpos podrían identificar a los cánceres de mama *basal-like* con 76% de sensibilidad y 100% de especificidad. En cambio, si sólo se usaba CK5/6 se hubiera perdido la mitad de los tumores basales; y si se definía el cáncer de mama *basal-like* sólo con HER-2 o ER sería menos que lo ideal dada la heterogenicidad entre los tumores, las variables preanalíticas y las dificultades técnicas que hay con las tinciones.

En la segunda,[18] se tiñeron con marcadores basales (CK5/6, CK17, CK14 o EGFR) a los cánceres de mama *basal-like* diagnosticados por TMAs. El 71% expresó uno o más de los marcadores basales definiéndolos como cánceres de mama *basal-like versus* los casos triple negativo restantes que se designaron TK3BKE-. Las pacientes con cánceres de mama *basal-like* desarrollaron más metástasis (37%) que los TK3BKE- (26%), así como metástasis a cerebro y a pulmón con mayor frecuencia incluso con menos ganglios afectados. La cohorte de cánceres de mama *basal-like* ha mostrado menor supervivencia específica a cáncer y supervivencia total.

FACTORES DE RIESGO

Los cánceres de mama *basal-like* afectan a mujeres con menarquia a menor edad, con más paridad, menor edad de embarazo a término, que amamantaron a menos hijos y por menos tiempo, y con mayor índice de masa corporal y relación cintura-cadera, especialmente entre las pacientes premenopáusicas, comparados con los luminal A. Además, quienes usaron métodos para suprimir la lactancia tuvieron mayor riesgo de un cáncer de mama *basal-like* que uno luminal A.[8]

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

Independientemente de cómo se defina a los cánceres de mama *basal-like*, la descripción morfológica de este subtipo de cáncer es consistente: de alto grado, ductal grande, ocasionalmente metaplásico, atípico, de tipo medular o adenoideo quístico.[22-25] Característicamente tienen una cuenta mitótica alta, escaso contenido estromal, muestran necrosis central, un borde de invasión agresivo, células apoptósicas y respuesta estromal linfocítica notable.[22,23,26-29]

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los cánceres de mama triple negativo se caracterizan por una historia clínica agresiva. Varias series histológicas[22,30-33] de este grupo reportan datos de mal pronóstico clínico, inclusive comparado con pacientes con cáncer HER-2 positivo.[21,30] Tienen una supervivencia menor a cinco años (77% comparados con 93% de otros tipos de cáncer).[30,34] Tienden a presentarse como tumores poco diferenciados (grado 3) en estadios avanzados (III y IV) –16 veces más la posibilidad de ser cáncer de mama triple negativo que aquellas con estadios tempranos– y aún entre las etapas tempranas con alto grado –31 veces más probabilidad de ser cáncer de mama triple negativo que con grados 1 y 2.[35]

También tienden a ser más jóvenes que sus contrapartes.[36] En el grupo de menores de 35 años, 57.1% tuvo cáncer de mama *basal-like* comparado con sólo 25% de los luminales A; lo que contrasta con la cohorte entera, donde 21% fueron *basal-like* y 55% luminal A. El cáncer de mama *basal-like* tuvo cinco veces la posibilidad de afectar a menores de 40 años comparada con los tumores luminal A,[37] y 63% de los cánceres de mama triple negativo fueron diagnosticados antes de los 60 años comparados con menos de la mitad entre los otros tipos de tumor.[38] Incluso, se ha propuesto que mujeres jóvenes con cáncer de mama triple negativo sean consideradas

para pruebas genéticas aun en ausencia de antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario ya que tanto las portadoras y no portadoras de mutaciones de BRCA1 eran más jóvenes que las diagnosticadas con mutaciones de BRCA2 (*p* 0.01).[39] Hay mayor incidencia de cáncer de mama triple negativo en mujeres afroamericanas con predominio de premenopáusicas,[9] y entre premenopáusicas de descendencia afroamericana.[38,40] Lo que no se sabe es si está relacionada con factores genéticos de la línea germinal, con factores ambientales, o con la combinación de ambos.

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES

Perfil de expresión de ARN. La agrupación más compacta de los cánceres de mama triple negativo en las clasificaciones de cáncer de mama sobre la base de un grupo de genes incluidos en la plataforma de TMAs, [2] sugieren un alto grado de homogeneidad, al menos en el nivel de ARN.[2,4,41] A pesar de sus diferencias, se han caracterizado por genes característicos del ciclo celular, aunque las listas de genes recopilados no necesariamente captan todos los componentes que distinguen el subgrupo molecular *basal-like* de otros.

Perfil genómico. Los cáncer de mama *basal-like* también se han caracterizado en términos del número de anormalidades de copias de genes usando la hibridación genómica comparativa, de hecho, presentan más anormalidades de este tipo comparados con los otros subtipos de cáncer de mama,[9,19] lo que sugiere un mayor grado de inestabilidad genética. Lo mismo, muestran un mayor número de polimorfismos en un solo nucleótido (SNPs) que los otros subtipos. La expresión diferente de los SNPs entre los tejidos normales y tumorales se considera una pérdida de heterocigocidad (LOH). Una frecuencia alta de LOH indica daño e inestabilidad del ADN, y sitios individuales de LOH pueden representar genes tumorsupresores.[42] Los arreglos genómicos de SNPs han mostrado que la tasa más alta de LOH está en los cáncer de mama *basal-like*, clasificados con base en los arreglos de expresión de ARN, siendo una tasa del doble o triple que los otros subtipos.[43]

Características compartidas con cánceres relacionados con BRCA1. Además de que los cáncer de mama triple negativo y los que nacen en portadoras de la mutación *BRCA1* tienen un mal pronóstico independientemente del estado ganglionar,[32] hay varias características fenotípicas y moleculares que comparten, incluido el grado nuclear alto, negatividad a ER, mucha tinción a Ki-67 y expresión de CK5/6 y de EGFR.[32,44] Incluso, los TMAs de ARN los agrupan juntos, lo que sugiere vías carcinogénicas o causas similares de estos dos subtipos.[34] Las funciones de BRCA1 son diversas.[44] Una de éstas tiene un papel central en la reparación por recombinación homóloga (RH) de los rompimientos de la doble cadena de ADN.[45,46] La falta de BRCA1 resulta en la reparación del ADN por más mecanismos de error-prono, produciendo inestabilidad genómica y, por tanto, predisposición a cáncer. Aunque se desconoce por qué resulta en un fenotipo *basal-like*, se puede relacionar con la pérdida de otras funciones más que con la recombinación homóloga. También parece haber una serie de cambios citogenéticos característicos en cánceres de mama asociados con *BRCA1*[47,48] que se han descrito en los cánceres de mama *basal-like*,[9,19,49,50] además de la similitud a los cánceres de mama triple negativo, en que *p53* está mutado comúnmente, aunque el espectro de mutaciones es distinto de los cánceres de mama triple negativo esporádicos.[51]

El *BRCA1* raramente está mutado en los cánceres de mama esporádicos,[52] pero los paralelismos patológicos antes descritos llevan a especular que el BRCA1, o vías patológicas asociadas, pueden inactivarse en los cánceres de mama triple negativo vía otros mecanismos como la metilación promotora de genes. También, ambos expresan inestabilidad genómica y patrones comparables de inactivación del cromosoma X, sugiriendo que aun cuando el gen BRCA1 no esté mutado, quizá la disfunción de la vía del BRCA1 juegue un papel en el cáncer de mama triple negativo.[53]

p53

El p53 actúa como un sitio de revisión en la célula para disparar moléculas de respuesta al daño del ADN, incluyendo la reparación y la apoptosis. Los cánceres de mama *basal-like* generalmente muestran una expresión elevada de la proteína p53[2,9,19,32] de conformidad con una mutación de *p53*; 82% *vs* sólo 13% de los luminales

(subtipo A) la presentaba ($p < 0.001$). En consistencia con esto, los cánceres de mama *basal-like* se caracterizan por tener una alta tasa de aberraciones genéticas.[2]

PRONÓSTICO

El mal pronóstico asociado con el cáncer de mama triple negativo se reconoció uniformemente examinando el resultado por los subtipos intrínsecos, particularmente comparándolos con las clases de buen pronóstico como los luminal A.[2,34] Interesantemente, los perfiles de pronóstico clásicos aplicados al grupo de cánceres de mama *basal-like* dieron uniformemente un mal pronóstico a pesar de variaciones significativas en la metodología y de un pequeño traslape de genes individuales.[10] En un análisis retrospectivo de 49 pacientes con cánceres de mama *basal-like* (definido por la expresión de citoqueratinas basales), la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total fueron inferiores cuando se aparearon por edad, estadio y grado con los controles sin expresión de citoqueratinas basales.[54]

PATRONES DE RECURRENCIA

Los riesgos de muerte y recurrencia a distancia son mayores entre mujeres con cánceres de mama triple negativo y la forma de desarrollar la recurrencia es diferente. Los cánceres de mama triple negativo presentaron recurrencia durante los tres primeros años y declinaba rápidamente después, en cambio, los cánceres de mama no triple negativo tenían una tasa de recurrencia consistente durante todo el periodo de seguimiento.[55] Además, tuvieron mayor incidencia de metástasis viscerales y de tejidos blandos que óseas,[54,56] alta tasa de metástasis a cerebro[28] y a pulmón,[57] alta tasa de recurrencia local,[54] y una edad menor.[56] La correlación entre el tamaño del tumor y el número de ganglios positivos[32] fue débil comparado con los que no expresan CK5/6, lo que sugiere que estos tumores pueden poseer un mecanismo diferente de diseminación metastásica.

TRATAMIENTO ACTUAL

No hay un régimen sistémico recomendado y hay poca información en qué basarse para la selección del tratamiento. Hay algunas características inherentes a los cánceres de mama *basal-like* que se han asociado consistentemente con respuestas clínicas y patológicas a la quimioterapia neoadyuvante en general como ER negativo[58] y expresión elevada de Ki-67.[59] En un estudio prospectivo[12] para documentar la quimiosensibilidad a los subtipos de cáncer de mama, se vio una respuesta patológica completa a quimioterapia con paclitaxel y doxorrubicina de manera secuencial con fluorouracilo y ciclofosfamida en 45% de los cánceres de mama *basal-like*, 45% de ERB2 positivos, y sólo 6% de los luminales. La quimioterapia de tumores que albergan mutaciones de *p53*, característica de cánceres de mama triple negativo, es motivo de controversia. Se ha reportado resistencia a la quimioterapia con antraciclinas en estos cánceres de mama.[60] Sin embargo, el papel de p53 en la citotoxicidad de taxanos es menos claro,[61] en un estudio, la respuesta se vio con deficiencia de p53, pero el nivel normal de la expresión de p53 se asoció con resistencia.[62]

IMPLICACIONES DE LA DISFUNCIÓN DEL BRCA1

Debido a que los mismos defectos moleculares son vistos en los cánceres de mama asociados con BRCA1 y los BCTN, sería apropiado un abordaje terapéutico compartido. Los defectos de reparación de ADN confieren quimiosensibilidad a algunos agentes sistémicos, que pudieran ser relevantes para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo.[45,46,63] *In vitro* se muestra quimiosensibilidad extrema a agentes que ocasionan eslabones cruzados como mitomicina-C,[63] y platino[64] o a los que rompen las dobles cadenas de ADN, como los inducidos por etopósido y bleomicina, mientras que muestran resistencia a fármacos antimitóticos, como los taxanos y la vinca.[65] Sin embargo, hay escasez de información clínica que apoye esto, ya que todos los estudios que han evaluado la respuesta clínica en los cánceres asociados con BRCA1 son retrospectivos, como los que demostraron una sensibilidad importante a la quimioterapia neoadyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida.[66,67] Los regímenes con platino muestran actividad en cáncer de mama[68] y en la enfermedad metastásica podría deberse a la posibilidad de defectos en las vías de reparación de ADN del BRCA1. Se espera que la inestabilidad genética

de los cánceres de mama *basal-like* lleve a una resistencia potencial a los tratamientos, por lo que el uso de regímenes de combinación y secuenciación parece ser una opción adecuada para los cánceres de mama *basal-like*, aunque todavía no haya evidencia que apoye esta idea. La función defectuosa del BRCA1 puede ser un blanco más específico, como el uso de inhibidores de la poli-ADP-ribosa-polimerasa (PARP)-1.

BLANCOS EMERGENTES PARA TRATAMIENTO

Tratamiento dirigido contra vías de proliferación. Las señales proliferativas en formas de citoqueratinas, hormonas, o factores de crecimiento disparan cascadas intracelulares de señalización provocando cambios en la expresión genética. Muchos de sus componentes se sobreexpresan o tienen mutaciones en las células neoplásicas representando potenciales blancos de tratamiento.

Inhibición del receptor de cinasa. El cáncer de mama triple negativo está fuertemente asociado con la sobreexpresión de EGFR y, aunque el mayor beneficio de altas dosis de quimioterapia se demostró entre ellos, no se vio en un pequeño subgrupo de tumores EGFR positivos, que requieren terapias blanco adicionales.[69] La señalización de EGFR se ha inhibido en otros tipos de cánceres con éxito clínico, igual usando anticuerpos contra EGFR como el cetuximab[70] o los inhibidores de la fosforilación del receptor, gefitinib y erlotinib.[71] Además, parece que la inhibición de EGFR con quimioterapia tiene una mayor eficacia comparada con quimioterapia o terapia blanco solas,[72] y que hay una radiosensibilidad mejorada por el uso de cetuximab[73] en cáncer de mama *basal-like*/triple negativo. El receptor de factor de crecimiento c-KIT se expresa en cerca de 30% de los cánceres de mama *basal-like*.[74] El imatinib inhibe c-KIT y tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Inhibidores de PARP. Las roturas sencillas de las cadenas de ADN son usualmente reparadas por la vía de escisión de bases, de la cual la PARP1 es uno de los componentes centrales. En ausencia de PARP, las roturas sencillas pueden degenerar a una rotura de doble cadena, que no puede ser reparada por las células con mutación de BRCA1.[46] La evidencia preclínica indica que hay apoptosis de las células BRCA-1 nulas porque son sensibles a los inhibidores de PARP1.[75] Además, el pretratamiento con un inhibidor de PARP1 puede mejorar el efecto de la quimioterapia con cisplatino *in vitro* en modelos preclínicos usando líneas celulares de cáncer de mama.[76]

Inhibidores de multitirosina cinasa. Evidencias *in vitro* apoyan el uso del dasatinib particularmente en el grupo de cáncer de mama *basal-like* en el que varios receptores, como el receptor al factor de célula madre (c-kit), se sobreexpresan, se mutan, o ambos.[77,78]

Agentes antiangiogénicos. La terapia antiangiogénica provee un mecanismo apto para mejorar la eficacia al tratamiento en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Se han asociado concentraciones elevadas de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en pacientes con cánceres de mama triple negativo con una supervivencia libre de enfermedad más corta en comparación con los que no son cánceres de mama triple negativo.[79] El VEGF-2 se ha reportado como un factor pronóstico entre pacientes con cáncer de mama triple negativo, indicando vías vasculares como un mecanismo para tratar a este tipo de cánceres de mama,[80] por lo que se está llevando a cabo un estudio para investigar el efecto de agregar bevacizumab a la quimioterapia coadyuvante en cáncer de mama triple negativo.

DIRECCIONES FUTURAS

Las pruebas de los nuevos fármacos deben encaminarse apropiadamente aplicando una selección molecular rigurosa para la anormalidad blanca, caracterizando los tumores en términos de mutaciones de ARN o de la expresión proteica en relación con la respuesta, identificando subgrupos moleculares sensibles al tratamiento. Los estudios ventana –administración preoperatoria del fármaco y recopilación de tejido antes y durante el tratamiento– podrían ser útiles para evaluarlos. Otras opciones serían medir la reducción de Ki-67 como respuesta al tratamiento[59] y los beneficios en la supervivencia,[81] y para evaluar el último efecto de una intervención, el uso de una imagen funcional, como el PET.

CONCLUSIONES

Las mujeres con cáncer de mama triple negativo le temen por su mal pronóstico y por la falta de tratamientos blanco. Últimamente están emergiendo y se investiga su

aplicación correlacionándolos con sus perfiles moleculares. Este enfoque reconoce que el cáncer de mama es una colección heterogénea de enfermedades distintas y nos lleva a la meta de una medicina personalizada. Sin embargo, se requiere trabajo transdisciplinario donde el juego entre investigadores, clínicos, ambiente y cultura se integren y las soluciones sean blanco de sus contribuyentes.

REFERENCIAS

1. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, et al. Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. J Natl Cancer Inst 2007;99:1152-1161.
2. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:10869-10874.
3. Seal MD, CHia SK. What is the difference between triple-negative and basal breast cancers? Cancer J 2010;16:12-16.
4. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747.
5. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. Pathology 2009;41:40-47.
6. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol 2009;27:1160-1167.
7. Gluzi O, Gottschalk N, Pusztai L, Harbeck N. Triple-negative breast cancer-current status and future directions. Review. Ann Oncol 2009;20:1913-1927.
8. Millikan RC, Newman B, Tse C-K, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008;109:123-139.
9. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. JAMA 2006;295:2492-2502.
0. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. N Engl J Med 2006;355:560-569.
11. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10:5367-5374.
12. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res 2005;11:5678-5685.
13. Calza S, Hall P, Auer G, et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. Breast Cancer Res 2006;8:R34.
14. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that over expresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783-792.
15. Rakha E, El-Sayed M, Green A, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. Cancer 2007;109:25-32.
16. Tischkowitz M, Brunet J-S, Begin L, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. BMC Cancer 2007;7:134.
17. Tan D, Marchio' C, Jones R, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. Breast Cancer Res Treat 2008;111:27-44.
18. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, et al. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. Clin Cancer Res 2009;15:2302.
19. Korsching E, Packeisen J, Agelopoulos K, et al. Cytogenetic alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrating a new model of breast differentiation into cytogenetic pathways of breast carcinogenesis. Lab Invest 2002;82:1525.
20. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol. 2009;27:1160-1167.
21. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res. 2004;10:5367-5374.
22. Fulford L, Easton D, Reis-Filho J, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. Histopathology 2006;49:22-34.
23. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. Clin Cancer Res 2005;11:5175-5180.
24. Reis-Filho J, Milanezi F, Steele D, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. Histopathology 2006;49:10-21.
25. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L, et al. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. J Pathol 2005;207:260-268.
26. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Mod Pathol 2005;19:264.
27. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa T, et al. Myoepithelial differentiation in highgrade invasive ductal carcinomas with large central acellular zones. Hum Pathol 1999;30:1134-1139.
28. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F, et al. Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. Am J Surg Pathol 2000;24:197-202.
29. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathological features and sites of recurrence according to breast cancer subtype in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). J Clin Oncol 2009;27:(Abstr 543).
30. Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterized series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. Int J Cancer 2005;116:340-50.

31. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Apish CE, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. J Pathol 2004;203:661-671.
32. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1- related breast cancer. Cancer Res 2004;64:830-835.
33. van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. Am J Pathol 2002;161:1991-1996.
34. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:8418-8423.
35. Stark A, Kapke A, Schultz D, et al. Advanced stages and poorly differentiated carcinoma only in white women: findings from a prospective cohort study of African-American and White-American women. Breast Cancer Res Treat 2008;107:405-414.
36. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. Breast Cancer Res 2009;11:R31.
37. Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008;109:123-139.
38. Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. Cancer 2007;109:1721-1728.
39. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. BMC Cancer 2009;9:86.
40. Morris G, Naidu S, Topham A, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: A single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Cancer 2007;110:876-884.
41. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:10393-10398.
42. Callahan R, Campbell G. Mutations in human breast cancer: an overview. J Natl Cancer Inst 1989;81:1780-1786.
43. Wang ZC, Lin M, Wei LJ, et al. Loss of heterozygosity and its correlation with expression profiles in subclasses of invasive breast cancers. Cancer Res 2004;64:64-71.
44. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. Nat Rev Cancer 2004;4:814-819.
45. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, et al. The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2004;96:1659-1668.
46. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect of BRCA tumours. Curr Opin Pharmacol 2005;5:388-393.
47. Tirkkonen M, Johannsson O, Agnarsson BA, et al. Distinct somatic genetic changes associated with tumor progression in carriers of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations. Cancer Res 1997;57:1222-1227.
48. Wessels LF, van Welsem T, Hart AA, et al. Molecular classification of breast carcinomas by comparative genomic hybridization: a specific somatic genetic profile for BRCA1 tumors. Cancer Res 2002;62:7110-7117.
49. Jones C, Nonni AV, Fulford L, et al. CGH analysis of ductal carcinoma of the breast with basaloid/myoepithelial cell differentiation. Br J Cancer 2001;85:422-427.
50. Wang ZC, Lin M, Wei LJ, et al. Loss of heterozygosity and its correlation with expression profiles in subclasses of invasive breast cancers. Cancer Res 2004;64:64-71.
51. Crook T, Crossland S, Crompton MR, Osin P, Gusterson BA. P53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer. Lancet 1997;350:638-639.
52. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. Science 1994;266:120-122.
53. Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. Oncogene 2007;26:2126-2132.
54. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Honrado E, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in no denegative invasive breast carcinomas. Clin Cancer Res 2006;12:1533-1539.
55. Dent RTM, Pritchard KI, Hanna WM, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res 2007;13:4429-4434.
56. Osbourne CR, Kannan L, Ashfaq R, et al. Clinical and pathological characterization of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2005;94(Suppl. 1):S118.
57. Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. Cancer Res 2008;68:3108-3114.
58. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. J Clin Oncol 2006; 24:1037-1044.
59. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:7212-7220.
60. Geisler S, Lonning PE, Aas T, et al. Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. Cancer Research 2001;61:2505-2012.
61. Lanni JS, Lowe SW, Licitra EJ, et al. p53-independent apoptosis induced by paclitaxel through an indirect mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:9679-9683.
62. Kandioler-Eckersberger D, Ludwig C, Rudas M, et al. TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. Clin Cancer Res 2000;6:50-56.
63. Moynahan ME, Cui TY, Jasin M. Homology-directed DNA repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brca1 mutation. Cancer Res 2001;61:4842-4850.

64. Bhattacharyya A, Ear US, Koller BH, et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. J Biol Chem 2000;275:23899-23903.
65. Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, et al. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. Cancer Res 2003;63:6221-6228.
66. Chappuis PO, Goffi n J, Wong N, et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. J Med Genet 2002; 39:608-610.
67. Delaloge S. BRCA1-linked breast cancer (BC) is highly more chemosensitive than its BRCA2-linked or sporadic counterparts (abstract). Ann Oncology 2002;13(Suppl 5):34.
68. Decatris MP, Sundar S, O'Byrne KJ. Platinum-based chemotherapy in metastatic breast cancer: the Leicester (UK) experience. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005;17:249–257.
69. Gluz O, Nitz UA, Harbeck N, et al. Triple-negative high-risk breast cancer derives particular benefit from dose intensification of adjuvant chemotherapy: results of WSG AM-01 trial. Ann Oncol 2008;19:861-870.
70. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-345.
71. Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. Semin Oncol 2006;33:369-385.
72. Corkery B, Crown J, Clynes M, et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple-negative breast cancer. Ann Oncol 2009;20:862-867.
73. Sartor C, Zhou H, Perou C, et al. Basal-like breast tumor-derived cell lines are growth inhibited and radiosensitized by epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors. Breast Cancer Res Treat 2004;88:(Abstr 311).
74. Sarrio D, Rodriguez-Pinilla SM, Hardisson D, et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. Cancer Res 2008;68:989-997.
75. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005;434:917.
76. Finn RS, Lau A, Kalous O, et al. Pre-clinical activity of the PARP inhibitor AZD2281 in human breast cancer cell lines and in combination with DNA damaging agents. Cancer Res 2009;69:Abstr 1038.
77. Huang F, Reeves K, Han X, et al. Identification of candidate molecular markers predicting sensitivity in solid tumors to dasatinib: rationale for patient selection. Cancer Res 2007;67:2226–2238.
78. Finn R, Dering J, Ginther C, et al. Dasatinib, an orally active small molecule inhibitor of both the src and abl kinases, selectively inhibits growth of basaltype/''triple-negative'' breast cancer cell lines growing *in vitro*. Breast Cancer Res Treat 2007;105:319.
79. Linderholm BK, Klintman M, Grabau D, et al. Significantly higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival after recurrences in premenopausal node negative patients with triple negative breast cancer. Cancer Res 2009;69:(Abstr 1077).
80. Ryden L, Ferno M, Stal O, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 is a significant negative prognostic biomarker in triple-negative breast cancer: results from a controlled randomised trial of premenopausal breast cancer. Cancer Res 2009;69:(Abstr 1087).
81. Hebbar M, Wacrenier AS, Desauw C, et al. Lack of usefulness of epidermal growth factor receptor expression determination for cetuximab therapy in patients with colorectal cancer. Anticancer Drugs 2006;17:855-857.