

**PREVALENCIA DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA
TRIPLE NEGATIVO Y BASAL-LIKE ATENDIDAS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA Y HOSPITAL DE
SAN JOSE EN EL AÑO 2006-2007-2008 CON DIAGNOSTICO DE
NOVO DE CANCER DE MAMA.**

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Investigador principal: OSCAR GARCIA ANGULO
 DR OSCAR GARCIA ANGULO Cirujano de Mama y Tejidos Blandos

Comité: Instituto Nacional de Cancerología- Fundación Universitaria Ciencias de la Salud FUCS

Coinvestigadores:

Dra. Ana María Arias Copete anacopete2001@gmail.com
 Dra. María Islena Beltrán Salazar maria.islena.beltran@incc.gov.co
 Dr. Carlos Andrés Ossa Gómez carlos.ossa@incc.gov.co
 Dr. Miguel Ángel Cano Bernal micano@incc.gov.co

INVESTIGADORES SECUNDARIOS

Nombre del grupo de investigación: CARLOS ANDRES OSSA GOMEZ
 Entidad responsable: Ginecólogo- Especialista en Entrenamiento Mastología
 Dirección: Instituto Nacional de Cancerología

NIT: 899409082-7
 Ciudad: BOGOTÁ
 Grupo de investigación: MIGUEL ANGEL CANO BERNAL

1. PATOLOGÍA Residente De Patología
 2. EPIDEMIOLOGÍA Fundación Universitaria San José

Línea de investigación (marque con una X la que describe el proyecto)

Carga de CA y de factores relacionados: ANA MARIA ARIAS COPETE
 Etiología del CA: Ginecóloga - Mastóloga
 Mecanismos moleculares y biológicos: Instituto Nacional de Cancerología
 Control del diagnóstico y detección:

Diagnóstico y tratamiento del CA en Colombia
 Servicios oncológicos en Colombia
 Aspectos psicosociales del CA

Actuar político y CA: Patóloga Oncóloga

Lugar sede del proyecto: INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
 HOSPITAL DE SAN JOSE Instituto Nacional de Cancerología.

Ciudad: BOGOTÁ LICETH VILLAMIZAR

Facultad: MEDICINA Epidemióloga Clínica

Asesor Institucional: PEZARIN, J. Instituto Nacional de Cancerología- Fundación universitaria ciencias de la salud FUCS

Carta Escriba del proyecto: LICETH VILLAMIZAR

Palabras clave: Tríplice negativo, Basal-like, basal/nivoshitelai, triple negativo breast cancer

Bogotá, Julio 14 2011

INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO.

1. RESUMEN DEL PROYECTO.

Título: PREVALENCIA DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO Y BASAL-LIKE ATENDIDAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA Y HOSPITAL DE SAN JOSE EN EL AÑO 2006 CON DIAGNOSTICO DE NOVO DE CANCER DE MAMA.		
Investigador principal: DR OSCAR GARCIA ANGULO.		Total de investigadores (número): 5
Correo electrónico: osaga72@hotmail.com		
Coinvestigadores		
Dra. Ana María Arias Copete.	clipemol2001@gmail.com	
Dra. María Islena Beltrán Salazar	malebelsal@hotmail.com	
Dr. Carlos Andrés Ossa Gómez	androssa76@hotmail.com	
Dr. Miguel Ángel Cano Bernal	Macbangel@Hotmail.com	
Teléfonos: 6293667		
Nombre del grupo de investigación: grupo de CA de mama		
Entidad responsable: INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA		
Dirección: Av 1.#9-85		
Teléfonos: 3341111		Fax: 3341844
NIT: 899999092-7		E-mail:
Ciudad: BOGOTA	Departamento: CUNDINAMARCA	País: COLOMBIA
Grupo de investigación		Institución
1.PATOLOGIA		INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
2.EPIDEMIOLOGIA		INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA FUNDACION UNIVERSITARIA DE CIENCIAS DE LA SALUD
Línea de investigación (marque con X la línea a la que se inscribe el proyecto)		
<input type="checkbox"/> Carga de CA y de factores relacionados en Colombia		
<input type="checkbox"/> Etiología del CA		
<input type="checkbox"/> Mecanismos moleculares y celulares del CA		
<input type="checkbox"/> Control del riesgo y detección temprana del CA en Colombia		
<input checked="" type="checkbox"/> Diagnóstico y tratamiento del CA en Colombia		
<input type="checkbox"/> Servicios oncológicos en Colombia		
<input type="checkbox"/> Aspectos psicosociales del CA en Colombia		
<input type="checkbox"/> Actuar político y CA		
Lugar sede del proyecto: INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA. HOSPITAL DE SAN JOSE		
Ciudad: BOGOTÁ		Departamento: CUNDINAMARCA
Facultad : MEDICINA		
Asesor Metodológico: DR FELIPE ZAMORA		
Área o servicio : CIRUGIA DE SENO Y TEJIDOS BLANDOS		
Costo Estimado del proyecto: \$ 10. 200.000		
Palabras clave (máximo 5. Utilice términos DeCS o MeSH): Basal-like, basal/myoepitelial, triple negative breast cáncer		

1. RESUMEN DEL PROYECTO.

En el mundo el Cáncer (CA) de mama es la segunda causa de mortalidad y en Colombia ocupa el segundo lugar de incidencia (30.3 x100.000) y el tercero en mortalidad, con 629 casos nuevos en el año 2006, reportados en el Anuario del Instituto Nacional de Cancerología (INC), lo que hace de esta patología un problema de salud pública (1).

Mediante pruebas genéticas (microarreglos), en los últimos 8 años se han definido subtipos moleculares del CA de mama, entre ellos el basal-like cuyas características más relevantes son ser triple negativo para receptores hormonales y para el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER-2), y tener un peor pronóstico en supervivencia libre de enfermedad y global. Sin embargo hace 30 años ya se había planteado la asociación diagnóstica entre pruebas de inmuno-histoquímica y el subtipo basal-like, con una adecuada correlación con las pruebas genéticas.

La información anterior marca un punto muy importante en la identificación con intención diagnóstica del CA de mama basal-like, con pruebas más asequibles y menos costosas, comparadas con las técnicas genéticas, aplicables en nuestra población colombiana, lo que motiva la realización de este trabajo cuyo objetivo principal es la medición de la prevalencia de pacientes de CA de mama basal-like utilizando técnicas de inmuno-histoquímica.

El tipo de estudio corresponde a un estudio descriptivo de corte transversal, tomando una muestra representativa de las pacientes con diagnóstico de CA de mama de novo, atendidas en el INC y el Hospital San José (HSJ) en el año 2006, y se realizarán los siguientes procesos:

- Selección y muestreo de los bloques de parafina.

- Revisión de bloques de parafina de las muestras almacenadas en el archivo de muestras de departamento de Patología del INC y HSJ, con diagnóstico de CA de mama con hallazgos de triple negativo para receptor de estrógeno, progesterona y HER-2, a las cuales se les aplicará marcadores de inmunohistoquímica (citoqueratinas 5, 6, 14, factor de crecimiento epidérmico (EGFR), p63, S100).

- Revisión de historias clínicas.

- Calculo de las prevalencias de tumores triple negativos y basal-like positivo o negativo.

-Redacción del Informe de investigación y publicación de los resultados en la Revista Colombiana de Cancerología.

En Colombia el CA de mama ocupa el segundo lugar de incidencia y el tercero en mortalidad después del CA de cuello uterino y gástrico. Según el Registro Poblacional de Cali se calcula una incidencia de 32 casos nuevos por cada cien mil mujeres por año, lo que representa cerca de 5.636 casos nuevos por año de CA de mama(2). En el INC en el año 2006 se registraron 829 nuevos casos de CA de seno, lo que representa el 12,2 % de todos los casos de CA diagnosticados en mujeres (1).

Tradicionalmente los factores pronósticos más importantes en CA de mama han sido el compromiso de los ganglios linfáticos, tamaño tumoral, y el grado histológico. El número de ganglios axilares comprometidos ha sido documentado ampliamente como el factor único más importante para predecir la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con CA de mama (5).

Sin embargo, recientes estudios de análisis de expresión génica utilizando técnicas de microarreglos en muestras de casos de CA de mama, han demostrado una gran variabilidad en el pronóstico de estas pacientes, cuando se han estratificado por los factores pronósticos clásicamente conocidos. Más bien, estos estudios genéticos han demostrado que existe una forma diferente de clasificar los casos de CA de mama que es capaz aún mejor al predecir que los factores pronósticos utilizados hasta la fecha (6).

De estos nuevos subgrupos de CA de mama, el subgrupo denominado basal-like ó basalóide ha demostrado tener el peor pronóstico en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (7) (8) (9). Si bien la definición específica de este subgrupo se realiza con técnicas de expresión génica, existen estudios que demuestran la importancia para la delimitación

2. DESCRIPCION DEL PROYECTO.

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A nivel mundial el CA de mama es la segunda causa de mortalidad en las mujeres (la primera es el CA del pulmón), y es la causa principal de mortalidad debida a CA en mujeres entre los 40 y los 55 años de edad. La American Cancer Society (ACS) calcula que para el año 2007 se diagnosticaron 178.480 nuevos casos de CA invasivo de mama en Estados Unidos y 40.910 muertes en el mismo año (3).

En Colombia el CA de mama ocupa el segundo lugar de incidencia y el tercero en mortalidad después del CA de cuello uterino y gástrico. Según el Registro Poblacional de Cali se calcula una incidencia de 32 casos nuevos por cada cien mil mujeres por año, lo que representa cerca de 5.636 casos nuevos por año de CA de mama(2). En el INC en el año 2006 se registraron 629 nuevos casos de CA de seno, lo que represento el 12,2 % de todos los casos de CA diagnosticados en mujeres (1).

Tradicionalmente los factores pronósticos más importantes en CA de mama han sido el compromiso de los ganglios linfáticos, tamaño tumoral, y el grado histológico. El número de ganglios axilares comprometidos ha sido demostrado ampliamente como el factor único más importante para predecir la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con CA de mama (5).

Sin embargo, recientes estudios de análisis de expresión genética utilizando técnicas de microarreglos en muestras de casos de CA de mama, han demostrado una gran variabilidad en el pronóstico de estas pacientes, cuando se han estratificado por los factores pronósticos clásicamente conocidos. Más bien, estos estudios genéticos han demostrado que existe una forma diferente de clasificar los casos de CA de mama que se acopla aún mejor al desenlace que los factores pronósticos utilizados hasta la fecha (6).

De estos nuevos subgrupos de CA de mama, el subgrupo denominado basal-like ó basaloide ha demostrado tener el peor pronóstico en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (7) (8) (9). Si bien la definición explícita de este subgrupo se realizó con técnicas de expresión genética, existen estudios que demuestran la concordancia para la detección

de tumores basal-like utilizando técnicas de inmuno-histoquímica con los estudios genéticos. La ventaja de las técnicas de inmuno-histoquímica es la facilidad de su realización así como su menor costo, lo que permite en la práctica clínica la caracterización de pacientes con CA de mama del subtipo basal-like (10).

En Colombia no existen estadísticas respecto a la prevalencia del CA de mama basal-like, por lo que esta investigación busca suplir esta deficiencia, al igual que abre el camino para que en un futuro próximo se convierta en un estándar la identificación mediante inmunohistoquímica de casos de CA de mama basal-like con el objetivo de ofrecer a las pacientes una información más exacta sobre su pronóstico y eventualmente individualizar las terapias más efectivas contra este subgrupo de pacientes.

2.2 MARCO TEORICO.

Se ha descrito que los factores pronósticos más importantes en CA de mama han sido el compromiso de los ganglios linfáticos, tamaño de tumoral, y el grado histológico. El número de ganglios axilares comprometidos ha sido demostrado ampliamente como el factor único más importante para predecir la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con CA de mama. El 70% de los pacientes con ganglios axilares positivos recidivarán a los 10 años

mientras que, en los pacientes con ganglios axilares negativos, el porcentaje de recidivas se reducen a un 20-30% al mismo tiempo de seguimiento. Igualmente, el tamaño tumoral tiene una correlación alta con la supervivencia libre de enfermedad y global. En los estudios de Rosen y colaboradores, Carter, Allen y Henson, el tamaño del tumor de 1cm con ganglios negativos con 98% a 99% resultaron sin enfermedad a distancia a un seguimiento de 10 años (5).

Sin embargo en los últimos 10 años, las técnicas genéticas con microarreglos han acelerado la investigación en CA de mama y han transformado la clasificación morfológica clásica hacia una clasificación molecular. Perou y colaboradores fueron los primeros en establecer este concepto, que fue publicado en el año 2000. En este estudio se aplicó microarreglos de DNA sobre 40 pacientes con CA de mama, encontrando 4 subgrupos: tumores con receptores de estrógenos positivos llamados grupo luminal (a su vez divididos en luminal A, luminal B, y luminal C); tumores breast-like normal; tumores HER-2 positivo; y tumores basal-like (6). La prevalencia de los tumores subtipo basal-like, se ha establecido entre el 11.9% y 25%(7) (9) (11), mostrándose además en el estudio de Carey que en algunos subgrupos poblacionales

específicos como las Afroamericanas y premenopausicas esta prevalencia podía llegar incluso al 39%(8).

En el año 2001, Sorlie y colaboradores asociaron estos subtipos moleculares a la supervivencia global y encontraron que los tumores denominados basal-like fueron los de peor pronóstico (12). Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente por Van't Veer y colaboradores (13) y por van de Rijn y colaboradores (10) quienes encontraron adicionalmente que una expresión genética específica (mutación del gen BCRA1 y expresión de citoqueratinas) tuvieron un peor pronóstico. Igualmente estudios como el de Liedtke mostraron una supervivencia libre de enfermedad de tumores triple negativo y no triple negativo de 61% vs 70% y en la supervivencia global de 64% vs 81% respectivamente (7) y el de Carey una supervivencia global de basal-like del 51% y los no basal-like del 83%(8). Con esta información se concluyó que estos tumores representan una entidad biológica diferente, de comportamiento más agresivo, que funcionan como un marcador independiente de otros factores pronósticos conocidos como el estado ganglionar y el tamaño tumoral y probablemente nos llevara a pensar en otros factores pronósticos del CA de mama de mayor importancia a los tradicionalmente conocidos.

Desafortunadamente, la aplicación en nuestro medio de tecnología de punta como son los microarreglos genéticos y los análisis de expresión genética es limitada debido a los costos y equipamiento técnico específico. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado una correlación de los estudios genéticos con la expresión fenotípica proteica medida por inmuno-histoquímica (10), técnica utilizada desde hace algún tiempo en Colombia.

Como antecedente, durante la década de los sesenta Wellings y Roberts (14), Sarkar y Kallenbach (15) y Murad y Scharpelli (16) demostraron que una proporción de los CA de mama tenían un fenotipo similar a la célula mioepitelial-basal. Esta hipótesis fue ratificada con un estudio clásico realizado por Moll y colaboradores y publicado en 1980, mostrando perfiles de citoqueratinas tanto en el epitelio simple, en tejido mamario normal y en tejido mamario maligno. Este perfil de citoqueratinas de alto peso molecular con fenotipo basal/mioepitelial fue demostrado en el 2 al 18% de todos los tumores de mama y por encima del 25% de aquellos tumores con grado III de diferenciación. Adicionalmente, fue reconocido que estos tumores eran negativos para expresión de receptores hormonales tanto de estrógenos, como de progesterona y de HER2. De esta información se concluye que este fenotipo "basal", ha sido descrito aún antes de la era de los microarreglos (17).

En 1987, Dairkee y colaboradores, reportaron el uso de anticuerpos monoclonales para inmunohistoquímica que detectaron citoqueratina 14, y encontró que su expresión fue asociada con recurrencia y muerte en una pequeña cohorte de pacientes con CA de mama con un seguimiento de 2 a 3

años (18). Malzahn y colaboradores dos años más tarde, mostraron la expresión de citoqueratina 14 en 8 de 103 casos de carcinoma ductal invasivo (17%), con una co-expresión de otros componentes de membrana basal tales como la laminina, presentando además, el valor clínico de la medida de perfiles de citoqueratinas para CA de mama, observándose un pobre pronóstico para pacientes con ganglios linfáticos positivos quienes expresaron estas citoqueratinas características del fenotipo basal (19).

Desde el año 2000, los resultados de los estudios de microarreglos genéticos han demostrado la importancia de la expresión de las citoqueratinas en el CA de mama. Un estudio que validó los hallazgos de microarreglos del DNA, encontró sobre casi 500 casos de CA de mama un pobre pronóstico para casos que mostraron positividad para citoqueratinas 17 y/o citoqueratinas 5/6 (10). La correlación con el pobre pronóstico fue encontrado ser más fuerte para pacientes con ganglios linfáticos negativos que ganglios linfáticos positivos. En la actualidad y basado en los estudios anteriores, las citoqueratinas basales son el marcador de inmunohistoquímica más frecuentemente utilizado y evaluado para la detección de casos basal-like.

Las citoqueratinas 5/6 y el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), por revisión general son consideradas por muchos como los marcadores más útiles para clasificar los tumores basal-like. Nielsen y colaboradores evaluaron el desarrollo de los ensayos de inmuno-histoquímica para definir tumores basal-like y estudiaron 21 casos, previamente identificados por expresión genética. Este estudio encontró una asociación entre citoqueratinas 5/6 con positividad en el factor de crecimiento epidérmico y la negatividad de la sobre-expresión del receptor HER 2 y negatividad del receptor estrogénico (20). Esta asociación demostró ser el mejor predictor para el patrón genético establecido como basal-like, con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100%, correlacionándose de igual manera con un decremento en la supervivencia (20).

Por otro lado, es importante mencionar que si bien una característica fundamental de los tumores basal-like es la combinación de negatividad de los receptores de estrógeno, progesterona y HER-2, conocida como "Triple negativo", no debe ser entendido que todos los tumores triple negativos son sinónimo de tumores basal-like. Ha sido demostrado que no todos los tumores triple negativos por inmunohistoquímica comparten el mismo perfil de expresión genética y molecular que los tumores basal-like. El estudio de Kreike y colaboradores demostró que solo el 91% de los tumores clasificados como triples negativos mostraron una correlación con las características de tumores basal-like al estudio molecular. Por el contrario, el restante 9% mostró características fenotípicas de tumores normal-like ó no pudieron ser clasificados (21). De hecho, en un comentario al artículo, Rakha y colaboradores recomiendan siempre complementar el perfil de

inmunohistoquímica de los tumores triple-negativos con marcadores "basales" como citoqueratinas 5/6, citoqueratina 14 y/o EGFR (22). Recientes estudios publicados con un mayor número de casos y un extenso seguimiento clínico, han utilizado la expresión de citoqueratinas 5/6 y/o citoqueratina 14, y vimentina para definir los casos de tumores basal-like y han demostrado también una gran correlación con un pobre pronóstico. Los tumores restantes no clasificados como basal-like han mostrado características de células mioepiteliales mostrando en cambio positividad para marcadores como CD10, S 100, y actina de musculo liso que son entonces de utilidad para diferenciar aquellos tumores triple negativos basal like de los no basal/like (23) (24).

Criterios de inclusión.

Lo anteriormente expuesto muestra que el diagnóstico de tumores de mama basal-like se puede hacer con inmuno-histoquímica, con una adecuada correlación con el patrón de oro que es la expresión genética por microarreglos.

2.3 OBJETIVOS.

2.3.1 Objetivo principal.

Determinar la prevalencia de pacientes con CA de mama clasificado como **TRIPLE NEGATIVO** en la población de pacientes atendidas en INC y HSJ con diagnóstico de novo de CA de mama en el año 2006.

2.3.2. Objetivos específicos.

- 2.3.2.1. Establecer la prevalencia de pacientes con CA de mama basal-like de las pacientes con cáncer de mama triple negativo atendidas en el INC y HSJ en el año 2006.
- 2.3.2.2. Describir las características demográficas y clínico-patológicas de las pacientes con CA de mama triple negativo basal-like y no basal-like.

2.4. METODOLOGIA.

2.4.1 Diseño del estudio:

Estudio descriptivo-no analítico de corte transversal en pacientes con diagnóstico de novo de CA de mama atendidas en el INC y el HSJ en el año 2006.

2.4.2 Criterios de selección.

Los criterios de selección de los pacientes son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Mujeres mayores de 17 años
- Diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de mama durante el año 2006, atendidas en el INC y/o HSJ.

Criterios de exclusión:

- Pacientes de las que no se conserven los bloques de parafina o no se les pueda realizar todos los marcadores inmunohistoquímicos requeridos por el estudio.

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORIZACIÓN	OPERATIVIZACIÓN
<p>Clasificación Inmunohistoquímica del CA mamario</p>	<p>TRIPLE NEGATIVO MIEPITELIAL: Innegativo para receptores estrogénicos, de progesterona, HER2, citoqueratina 14, E. S. EGFR y positivo para p63 (no S100).</p>	<p>QUALITATIVA NOMINAL</p>	<p>NEGATIVO. 1: SI TRIPLE NEGATIVO BASAL-LIKE 2: TRIPLE NEGATIVO MIEPITELIAL</p>

2.4.3 Variables.

NOMBRE DE LA VARIABLE.	DEFINICION.	CATEGORIZACION.	OPERATIVIZACION.
Grado histológico	<ul style="list-style-type: none"> • NO TRIPLE NEGATIVO: (tumor positivo para receptor estrogénico y/o receptor de progesterona y/o HER2). 	CUALITATIVA ORDINAL	0: G1 1: G2 2: G3
Edad		CUANTITATIVA DISCRETA	18, 19, 20, ... 80
Procedencia	<ul style="list-style-type: none"> • TRIPLE NEGATIVO BASAL-LIKE: (negativo para receptor estrogénico, receptor de progesterona y HER 2 y positivo para citoqueratinas 5 y/o 6 y/o 14 y/o EGFR). 	CUALITATIVA NOMINAL	1. BOGOTÁ 2. FUERA BOGOTÁ
Afinidad al S.O. S.S.S		CUALITATIVA NOMINAL	1. CONTINUATIVO 2. SUSPENDIDO 3. INTERRUMPIDO 4. SIN AFINIDAD
Menopausia		CUALITATIVA NOMINAL	PREMENOPAUSICA 1.
Clasificación inmunohistoquímica del CA mamario	<ul style="list-style-type: none"> • TRIPLE NEGATIVO MIOEPITELIAL: (negativo para receptores estrogénicos, de progesterona, HER2, citoqueratinas 14, 5, 6, EGFR y positivo para, p63, y/o S100). 	CUALITATIVA NOMINAL	0: NO TRIPLE NEGATIVO, 1: SI TRIPLE NEGATIVO BASAL-LIKE
Tamaño Tumoral		CUALITATIVA ORDINAL	2: TRIPLE NEGATIVO MIOEPITELIAL 2. MAYOR DE 5CM
Ganglios linfáticos		CUALITATIVA NOMINAL	0: NEGATIVO 1: POSITIVO
Invasión intravasular		CUALITATIVA NOMINAL	0: SI 1: NO

NOMBRE DE LA VARIABLE.	DEFINICION.	CATEGORIZACION.	OPERATIVIZACION.
Estadaje tumoral (TNM)	T (Tamaño tumoral en centímetros), N (número de ganglios implicados), M (compromiso metastásico.)	CUALITATIVA ORDINAL	0: EI. 1: EII 2 EIII 3 EIV
Grado histológico	Sistema de clasificación Scarff Bloom y Richardson, evalúa: grado tumoral, porcentaje de formación de túbulos, número de mitosis	CUALITATIVA ORDINAL	0: GI 1 GII 2 GIII
Edad	En años cumplidos, escrito en historia clínica	CUANTITATIVA DISCRETA	18, 19, 20, ..., 80
Procedencia	Ciudad de residencia de la paciente registrado en la historia clínica al momento del ingreso al estudio	CUALITATIVA NOMINAL	1.BOGOTA 2.FUERA BOGOTA
Afiliación Al S.G.S.S.S	Afiliación al régimen de seguridad social al momento del Diagnostico de cáncer de mama	CUALITATIVA NOMINAL	1.CONTRIBUTIVO 2.SUBSIDIADO 3.VINCULADO 4.SIN AFILIACION
Menopausia	Ausencia de menstruación por más de 6 meses asociado a la edad de 50 años o mayor	CUALITATIVA NOMINAL	0: PREMENOPAUSICA 1: POSTMENOPAUSICA
Tipo de tumor	Proliferación maligna de células del ducto mamario, y que atraviesa la membrana basal.	CUALITATIVA NOMINAL	0: DUCTAL 1: LOBULILLAR 2: OTROS
Tamaño Tumoral	Diámetro mayor del tumor medido en centímetros. En la patología definitiva, en la evaluación clínica o por imágenes cuando la primera no se disponga	CUALITATIVA ORDINAL	0: MENOR 2CM 1: 2-5CM 2: MAYOR DE 5CM
Ganglios linfáticos	Confirmación patológica ganglionar de compromiso tumoral	CUALITATIVA NOMINAL	0: NEGATIVO 1: POSITIVO
Invasión linfovascular	Presencia de células tumorales en linfáticos y vasos sanguíneos tomado del reporte final de la patología	CUALITATIVA NOMINAL	0: SI 1: NO

En todos los casos se utilizará el paquete estadístico STATA 10

2.4.7.1 Se realizará un análisis descriptivo para las variables cualitativas (cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama triple-positivo y cáncer de mama no basal-like). Se presentarán en frecuencias absolutas y porcentajes.

2.4.4 Tamaño de la muestra y Muestreo para la selección.

De los 679 casos de ca de mama diagnosticada de novo en el año 2006, se tomará como población objetivo los cánceres de mama diagnosticadas como triple negativo, cuya prevalencia en la literatura mundial es del 17 %, que equivale a 120 casos. Se calculó un tamaño de muestra utilizando el programa TAMAMO, con la opción estimación puntual de la prevalencia con los siguientes parámetros: tamaño de la población igual a 120, una prevalencia esperada de los basal-like dentro de los triple negativo del 0.9 con una diferencia máxima esperada de 0.05, un error tipo 1 del 0.05, a dos colas y se obtuvo una estimación del tamaño de muestra de 65 casos para realizar pruebas de inmunohistoquímica. Se hará una selección aleatoria de la muestra utilizando un coordinado negativo.

2.4.5 Descripción de las intervenciones.

Para el presente estudio, a las muestras patológicas (bloques de parafina) se realizarán el siguiente perfil de inmunohistoquímica para receptores estrogénicos (RE), receptores progéstágenos (RP) y de Her2 (Técnica Anexo1):

ANTICUERPOS PRIMARIOS DE LA MARCA NOVOCASTRA.

Citoqueratinas 5/6.

Citoqueratina 14.

-p63.

-S 100.

-EGFR.

2.4.6 Procedimientos.

Se revisarán los reportes de patología de las pacientes incluidas en el estudio y en base esto se determinara las prevalencias como se describe en el plan de análisis. Adicionalmente se revisaran las historias clínicas correspondientes en orden a extraer la información necesaria para la descripción de las variables clínicas.

2.4.7 Plan de análisis.

2.4.7.1 Se realizará un análisis descriptivo para las variables cualitativas (cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama basal-like y cáncer de mama no basal-like). Se presentaran en frecuencias absolutas y porcentajes.

2.4.7.2 Se realizarán los siguientes cruces de variables: biológicos.

- Cancer de mama Triple-Negativo con la edad.
- Cancer de mama Basal-like con la edad.
- Cancer de mama No Basal-like con la edad.
- Cancer de mama Triple-Negativo con estado menopaúsico.
- Cancer de mama Basal-like con estado menopaúsico.
- Cancer de mama No Basal-like con estado menopaúsico.
- Cancer de mama Triple-Negativo con estadiaje tumoral.
- Cancer de mama Basal-like con estadiaje tumoral.
- Cancer de mama No Basal-like con estadiaje tumoral.
- Cancer de mama Triple-Negativo con grado histológico.
- Cancer de mama Basal-like con grado histológico.
- Cancer de mama No Basal-like con grado histológico.
- Cancer de mama Triple-Negativo con tipo de tumor.
- Cancer de mama Basal-like con tipo de tumor.
- Cancer de mama No Basal-like con tipo de tumor.
- Cancer de mama Triple-Negativo con tamaño tumoral.
- Cancer de mama Basal-like con tamaño tumoral.
- Cancer de mama No Basal-like con tamaño tumoral.
- Cancer de mama Triple-Negativo con número de ganglios.
- Cancer de mama Basal-like con número de ganglios.
- Cancer de mama No Basal-like con número de ganglios.
- Cancer de mama Triple-Negativo con invasión linfovascular.
- Cancer de mama Basal-like con invasión linfovascular.
- Cancer de mama No Basal-like con invasión linfovascular.

2.4.7.3. Los resultados se presentarán mediante cuadros de salida. Ver anexo—

2.4.7.4 El análisis estadístico se realizará en el software STATA 10.

2.4.8 Conducción del estudio.

2.4.8.1 Sitio de investigación.

Esta investigación se realizará en el INC y HSJ en los diferentes servicios implicados para procesamiento y recolección de los datos de esta investigación. Las muestras de patología se evaluarán en el laboratorio de patología del INC y se guardarán en el archivo correspondiente.

2.4.8.2 Manejo de sustancias o especímenes biológicos.

Las muestras están almacenadas en el archivo de muestras de patología, a una temperatura ambiente, las cuales pueden durar hasta 20 años.

2.4.8.3 Archivo de datos y sistematización.

Los archivos de datos serán:

- Archivo con todos los formularios diligenciados en físico, se mantendrán en una carpeta debidamente marcada que serán guardadas en el archivo de la sala de juntas del servicio de mama y tejidos blandos. Se creará una base de datos con la información recolectada, donde no se incluirán datos que permitan la identificación directa de los pacientes incluidos en este estudio (confidencialidad) y será protegida con contraseñas por el investigador principal de este estudio.

Se mantendrá un archivo debidamente clasificado de los siguientes formatos de monitoría:

- Acuerdo de confidencialidad
- En los casos pertinentes, declaración de inhabilitación.
- Declaración financiera de los investigadores.
- Declaración legal de los investigadores.
- Delegación de responsabilidades.
- Firma de responsabilidades.
- Sometimiento de protocolo y enmiendas.

La custodia de los documentos estará a cargo del grupo de mama y tejidos blandos.

2.4.8.4 Seguridad.

El presente trabajo garantizará la seguridad de la información obtenida y su publicación hasta la revisión por el comité editorial y los pares evaluadores.

2.4.8.5 Consideraciones éticas.

La realización del presente trabajo sigue las recomendaciones para investigar con seres humanas promulgadas por el código de Nüremberg, Declaración de Helsinki(Corea 2008) e Informe Belmont y por la legislación Colombiana Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas académicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. De acuerdo a ésta resolución, éste trabajo se considera sin riesgo (únicamente se revisaran historias clínicas y no se hará ningún tipo de intervención sobre las pacientes evaluadas), por lo que a juicio de los investigadores no se requiere consentimiento informado de las Instituciones participantes. Este trabajo fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Etica de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Los procedimientos de la investigación serán efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico y metodológico. La responsabilidad del estudio recae en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo competente.

2.4.8.6 Confidencialidad.

La información sólo se socializará con los participantes como investigadores en este trabajo. Todos los archivos se mantendrán en el archivo de la sala de juntas del servicio de mama y tejidos blandos.

2.4.8.7 Aseguramiento y control de calidad.

Con el fin de cumplir a cabalidad con la metodología planteada, el proyecto de investigación estará bajo la supervisión del sistema de monitoria de investigación institucional.

2.5 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

#	Actividad	Responsable	Recurso humano requerido	Recurso tecnológico	Sitio de investigación	Tiempo
1	ELABORACIÓN Y APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION	DRA ANA MARIA ARIAS C(AMAC). DR OSCAR GARCIA A (OGA). DRA MARIA ISLENA BELTRAN (MIB) DRA INGRID AREVALO (IA)	CUATRO PERSONAS	COMPTUADOR, PROGRAMAS DE WORD Y EXCEL.	INSTITUTO DE CANCEROLOGIA (INC), HOSPITAL DE SAN JOSE (HSJ)	3 MESES
2	REVISION EN HISTORIAS CLINICAS DE INFORMES DE PATOLOGIA	AMAC OGA	DOS PERSONAS	COMPUTADOR, PROGRAMAS: Excel, STATA 9	INC	1 MES
3	REALIZACION DE SEGUNDA INMUNOHISTOQUIMICA EN BLOQUES DE PARAFINA	MIB	UNA PERSONA	MICROSCOPIO OLYMPUS CX 31	INC HSJ	3 MESES
#	Actividad	Responsable	Recurso humano requerido	Recurso tecnológico	Sitio de investigación	Tiempo
4	REVISION HISTORIAS CLINICAS	AMAC OGA.	DOS PERSONAS	COMPUTADOR, FORMULARIO, PROGRAMAS: (Excel, STATA 9)	INC HSJ	1 MES
5	ANÁLISIS DE DATOS	AMAC IA	DOS PERSONAS	COMPUTADOR, FORMULARIO, PROGRAMAS: (Excel, STATA 9,)	INC-HSJ	1 MES
6	REDACCIÓN DEL INFORME DE INVESTIGACIÓN	OGA AMAC MIB IA	CUATRO PERSONAS	COMPUTADOR (PROGRAMAS Excel, STATA 9)	INC-HSJ	2 MESES

7	PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS	OGA AMAC MIB IA	CUATRO PERSONAS	COMPUTADOR (PROGRAMAS Excel, STATA 9),	INC-FUCS	2 MESES
---	-------------------------------	--------------------------	-----------------	--	----------	---------

2.6 RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS.

Con el anterior proyecto de investigación descrito se buscan los siguientes resultados y productos esperados:

- Pretende brindar conocimiento acerca de las pacientes con CA de mama basal-like en relación con su prevalencia local con una técnica al alcance de nuestra tecnología como lo es a través de pruebas de inmunohistoquímica.
- Definiendo éstos datos se pretende consolidar en la práctica clínica la realización sistemáticas de estudios de inmuno-histoquímica para diagnosticar pacientes con CA de mama basal/like desde el momento del diagnóstico inicial de CA de mama.
- Realizar 1 publicación en la Revista Colombiana de Cancerología.
- Servirá como trabajo de grado de la Dra. Ana María Arias Copete, para obtener el título de Mastóloga.
- Generar hipótesis acerca del tema para futuros trabajos de investigación.

3. GRUPO DE INVESTIGACION.

El grupo de investigación está conformado por el investigador principal el DR OSCAR GARCIA A. Cirujano de Seno y Tejidos Blandos del INC yHSJ y como co-investigadores la DRA ANA MARIA ARIAS C, Ginecóloga, Mastologa INC-FUCS, el Dr. Carlos Andrés Ossa Gómez ,Ginecólogo Especialista en Entrenamiento Mastología INC-FUCS , la DRA MARIA ISLENA BELTRAN patóloga oncóloga del INC, MIGUEL CANO Residente de patología FUCS y la DRA Ingrid Arévalo , epidemióloga clínica de la FUCS, los cuales constituyen un material humano muy capacitado para llevar a cabo éste protocolo, pues el tema básico a tratar combina una clasificación específica del cáncer de mama con su diagnóstico inmunohistoquímico para obtener su prevalencia en la población que maneja el INC y el HSJ, para lo cual la simbiosis entre especialistas en mastología junto con patología oncológica, además de la asesoría epidemiológica, resulta esencial para respondernos ésta pregunta. La línea de investigación corresponde al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en Colombia.

Impresos	0	0	0	0
Publicaciones	0	0	0	0
Viajes	0	0	0	0
Materiales y Insumos	267.000	5.045.900	100.000	5.412.900
Comunicaciones y Transporte	0	0	0	0
Administración	0	0	0	0
TOTAL	3.451.000	5.045.900	100.000	8.596.900

4. PRESUPUESTO.

Presupuesto general de la propuesta por fuentes de financiación.

RUBROS	FUENTES			TOTAL
	INC funcionamiento	INC inversión	Investigador	
Personal	2.834.000	0	0	2.834.000
Servicios Técnicos	0	0	0	0
Equipos y Software	350.000	0	0	350.000
Gastos Operacionales	0	0	0	0
Impresos y Publicaciones	0	0	0	0
Viajes	0	0	0	0
Materiales y Insumos	267.000	5.045.900	100.000	5.412.900
Comunicaciones y Transporte	0	0	0	0
Administración	0	0	0	0
TOTAL	3.451.000	5.045.900	100.000	8.596.900

Descripción de los gastos de personal.

Cargo	Perfil	Función en el proyecto	Actividades relacionadas	Valor hora	Dedicación		Fuentes			Total
					Horas x semana	N° meses	INC Funcionamiento	INC inversión	Investigador	
Médico especialista	Cirujano de mama y tejidos blandos	Coordinador	Coordinación del equipo de trabajo para: Selección de pacientes - Análisis de datos - Redacción informe y publicación.	23.000	2	1	598.000	0	0	598.000
Especialista en entrenamiento	Ginecóloga - Especialista en entrenamiento Mastología	Co-investigador	Selección de pacientes. Revisión de historias clínicas. Recolección de datos. Análisis de datos. Redacción del informe final. Publicación	18.000	5	1	1.170.000	0	0	1.170.000
Médico especialista	Patóloga Oncóloga	Co-investigador	Revisión de bloques de parafina. Análisis de datos. Redacción del informe final. Publicación.	23.000	2	1	598.000	0	0	598.000
Médico especialista	Epidemiología clínica	Co-investigador	Análisis de datos. Redacción del informe de investigación. Publicación.	18.000	2	1	468.000	0	0	468.000

Descripción y justificación de los viajes.

Lugar/ N° viajes	Justificación	Pasajes (\$)	Estadia (\$)	Total días	FUENTES			TOTAL
					FUENTE 1	FUENTE 2	FUENTE 3	
Ninguno								0

Descripción de los equipos y software que se planea adquirir o arrendar.

EQUIPO O SOFTWARE	JUSTIFICACIÓN	FUENTES			TOTAL
		INC funcionamiento (Utilización)	FUENTE 2	FUENTE 3	
1 Computador Compaq con procesador pentium a 1500	Manejo de información, archivos de datos numero de horas	250.000	0	0	250.000
1 Impresora HP deskjet 940C	Impresión documentos	100.000	0	0	100.000

Descripción de servicios técnicos y asesorías.

SERVICIO TÉCNICO Y/O ASESORÍA	JUSTIFICACIÓN	FUENTES			TOTAL
		FUENTE 1	FUENTE 2	FUENTE 3*	
Ninguno					0

Impresos y publicaciones: Descripción de publicaciones.

PUBLICACIONES PLANEADAS	JUSTIFICACIÓN	FUENTES			TOTAL
		FUENTE 1 INC funcionamiento INC	FUENTE 2	FUENTE 3*	
Una publicación	Revista del INC				0

Impresos y publicaciones: Descripción de material bibliográfico.

MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	JUSTIFICACIÓN	FUENTES			TOTAL
		FUENTE 1	FUENTE 2	FUENTE 3*	
Ninguno					0

Materiales e insumos.

MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	JUSTIFICACIÓN	FUENTES			TOTAL
		INC funcionamiento	INC inversión	Investigador	
Papel impresión resma	Impresión formularios y papelería	16.000	0	0	16.000
Fotocopias	Fotocopias formularios, publicaciones	80.000	0	0	80.000
Diskette	Archivar información	4.000	0	0	4.000
Carpetas y materiales de archivo	Archivar información	15.000	0	0	15.000
Ganchos legajadores	Archivar información	2.000	0	0	2.000
Tinta para impresión	Impresión formularios	150.000	0	100.000	250.000
Citokeratina 5 NCL-CK5 0.1ML	Reactivos laboratorio	320.000	0	0	320.000
P63 Monoclonal(4 ^º 4).MO USE,IgG2a 6ML	Reactivos laboratorio	713.000	0	0	713.900
S-100 Protein (READY TO USE) 7ML	Reactivos laboratorio	460.000	0	0	460.000

Anticuerpo Monoclonal EGFR NCL-EGFR-384 0.1ML	Reactivos laboratorio	380.000	0	0	380.000
ANTICUERPO CITOKERATINA 14 CLONE LL002 0.1ML	Reactivos laboratorio	320.000	0	0	320.000
CITOKERATINA 6 NCL-CK6 0.1ML	REACTIVOS LABORATORIO	320.000	0	0	320.000
SS POLYMER-HRP MEGA VOLUME DETECTION KIT/ DAB	500 SLIDES	1.390.000	0	0	1.390.000
EPITOPE RETRIEVAL SOLUTION PH 9(X 10 CONCENTRATE)	250 SLIDES	210.000	0	0	210.000
TRIS BUFFER, CONCENTRATED PH 7.6	3000ML	40.000	0	0	40.000
NOVOPEN	1 PEN	150.000	0	0	150.000
POWER BLOCK X 10	50 ML	330.000	0	0	330.000
EN IHQ SLIDETECH	74 ML	45.000	0	0	45.000

Descripción de gastos operacionales.

ACTIVIDAD	N° DE ACTIVIDADES	Valor unitario	FUENTES			TOTAL
			FUENTE 1	FUENTE 2	FUENTE 3*	
Ninguno						0

Comunicaciones y transporte.

RECURSO	JUSTIFICACIÓN	FUENTES			TOTAL
		FUENTE 1	FUENTE 2	FUENTE 3*	
Ninguno					0

3. American Cancer Society. Overview: Breast Cancer. Internet, junio 2004. Disponible en: www.cancer.org

4. Pineda M, Hernandez G, Gray F. Increasing mortality rate of common malignancies in Colombia: an emerging priority. *Cancer*. 2004; 101: 100-104.

5. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Weisberg S, Jeffrey J, Christian A, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000; 406: 747-752.

7. Lippman C, Marzouk CH, Kenneth RH, Andia F, Yordai A, Mejs J, et al. Response to Neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative. *Breast cancer JCO*. 2008; 26(8): 1275-1281.

8. Carey L, Perou CH, Livasy CA, Dressler L, Combs K, Karaca G et al. Race, breast cancer subtypes and survival in the Carolina Breast cancer study. *JAMA*. 2006; 295(21): 2492-2499.

9. Rakha EA, Tan DS, Foulkes WD, Ellis IO, Tilk A, Nielsen TO, Ratschkin JS. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res*. 2007; 9(6): 464.

10. Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Heer P, Kallioniemi O, Kononen J, 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.

11. Rodriguez S, Sordo D, Gonzalez E, Hantson D, Calero F, Benitez J, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 1533-1539.

5. BIBLIOGRAFIA.

1. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2006. Bogotá: INC; 2007.
2. Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin D.M. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2002. IARC. Cancer Database N0 5, version 2.
3. American Cancer Society. Overview: Breast Cancer. Internet, junio 2006. Disponible en <www.cancer.org> .
4. Piñeros M, Hernandez G, Bray F. Increasing mortality rate of common malignancies in Colombia: an emerging problem. *Cancer*. 2004; 101: 2285-92.
5. Wood W, Styblo T, Factores pronosticos establecidos por la clinica para el cancer de mama. En: Bland K, Copeland E, La mama, tercera ed. Nueva York; 2004.p.469-476.
6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Stefanie S, Jeffrey , Christian A, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000; 406: 747-752.
7. Liedtke C, Mazouni CH, Kenneth RH, Andre F, Tordai A, Mejía J, et al, Response to Neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative. *Breast cancer .JCO* .2008; 26(8): 1275-1281.
8. Carey L, Perou CH, Livasy CA, Dressler L, Conway K, Karaca G et al, Race, breast cancer subtypes and survival in the Carolina Breast cancer study. *JAMA*. 2006; 295(21): 2492-2499.
9. Rakha EA, Tan DS, Foulkes WD, Ellis IO, Tutt A, Nielsen TO, Rels-Filho JS. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res*. 2007; 9(6): 404.
10. Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Hass P, Kallioniemi O, Kononen J, et al. Expresión of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinoma with poor clinical outcome. *Am J Pathol*. 2002; 161: 1991-1996.
11. Rodriguez S, Sarrío D, Honrado E, Hardisson D, Calero F, Benitez J, et al, Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 1533-1539.

12. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Turid A, Stephanie G, Hilde J, et al. Gene Expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 10869-10874.
13. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijer MJ, Yudong D. Augustinus A, Hart M, et al. Gene expresión profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002; 415: 530-536.
14. Wellings SR, Roberts P. Electron microscopy of sclerosing adenosia and infiltrating duct carcinoma of the human mammary gland. *J Natl Cancer Inst* .1963; 30: 269-287.
15. Sarkar K, Kallenbach E. Myoepithelial cells in carcinoma of human breast. *Am J Pathol*. 1966; 49 (2): 301-7.
16. Murad TM, Scharpelli DG. The ultrastructure of medullary and scirrhus mammary duct carcinoma. *Am J Pathol*. 1967; 50 (2): 335-60.
17. Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Differentiation*. 1983; 23(3):256-9.
18. Dairkee SH. Mayall BH. Smith Hs, Hackett AJ et al. Monoclonal marker that predicts early recurrence of breast cancer. *Lancet*. 1987; 1:514.
19. Malzahn k, Mitze M, Thoenes M, Moll R. Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinomas. *Virchows Arch*. 1998; 433: 119-129.
20. Torsten O, NielsenTG, Forrest D, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, et al. Immunohistochemical and clinical. Characterization of the basal -like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 5367-5374.
21. Kreike B, van kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Bartelink H, van de Vijver MJ. Gene expression profiling and histopathological of triple-negative/basal-like breast carcinoma. *Breast Cancer Res*. 2007; 9: R65.
22. Rakha EA, Tan DS, Foulkes WD, Ellis IO, Tutt A, Nielsen TO, Reis-Filho JS. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res*. 2007; 9(6): 404.
23. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova S, Olufnmilayo I, DominicT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006; 19: 264-271.

24. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillet CE, Lakhani SR et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology*. 2006, 49: 22-34.

25. Gersen R, Alban F, Villalobos A, Serrato A. Recurrence and survival rates among early breast cancer cases with triple – negative immunophenotype. *Gac Med Mex* 2008 Jan –Feb; 144(1):27-34.

1. Revisión del libro de registro de solicitud de la técnica.
2. Selección de los bloques de parafina respectivos al auxiliar de la morgue.
3. Obtención de los cortes necesarios y de los controles positivos y negativos.
4. Inicio de la técnica con enhancer y polímero.
5. Descripción de la técnica enhancer-polímero:
 - o Cambiar las láminas en el horno a 60 grados centígrados por 2 horas.
 - o Sacar las láminas del horno
 - o Pasarlas por xilol en 4 pasos de 2 minutos por cada uno
 - o Pasarlas por etanol en 4 pasos iniciando el primero con una concentración del 100% luego usando el 90% y por último el 80% con una duración de 2 minutos por cada uno
 - o Lavarlas con agua dejándolas resbalar sobre el tejido evitando que el utero caiga sobre el y lo desprecinte
 - o Colocar las láminas en un recipiente que contenga Citrato Buffer cubriéndolas totalmente y posteriormente colocarlas en el soporte dejándolo hasta 15 libras de presión y finalmente se dejan reposar hasta enfriar (esto para es para recuperación de antigénos)
 - o Pasar las láminas a cámara húmeda, mojando la lámina alrededor del tejido
 - o Agregarle peróxido de hidrógeno al 3% (PBS 9.7 ML + H₂O₂ 0.3 ML) por 10 minutos. Su función es bloquear la peroxidasa endógena.
 - o Lavarlas con PBS y colocarlas en la cámara húmeda con power block que cubra el tejido por 10 minutos.
 - o Desmontar el power block sin lavar.
 - o Agregar los diferentes anticuerpos primarios a las diluciones correspondientes (recomendadas) agitar por 30 minutos.
 - o Lavarlas con PBS.
 - o Secar alrededor del tejido, pasarlas a cámara húmeda, agregarle 1 a 2 gotas del reactivo enhancer a resbalar por 20 minutos.
 - o Lavarlas con PBS.
 - o Secar alrededor del tejido, pasarlas a cámara húmeda, agregarle 1 a 2 gotas del polímero a resbalar por 30 minutos.
 - o Lavarlas con PBS.

ANEXO 1.

Descripción técnica de pruebas de inmuno-histoquímica.

1. Revisión del libro de registro de solicitud de la técnica.
2. Solicitud de los bloques de parafina respectivos al auxiliar de la morgue.
3. Obtención de los cortes necesarios y de los controles positivos y negativos.
4. Inicio de la técnica con enhancer y polímero.
5. Descripción de la técnica enhancer-polímero:
 - Calentar las láminas en el horno a 60 grados centígrados por 2 horas.
 - Sacar las laminas del horno
 - Pasarlas por xilol en 4 pasos de 2 minutos por cada una
 - Pasarlas por etanol en 4 pasos iniciando el primero por una concentración del 100% luego usando el 90% y por último el 80% con una duración de 2 minutos por cada una
 - Lavarlas con agua dejándolas resbalar sobre el tejido evitando que el chorro caiga sobre el y lo desprenda
 - Colocar las láminas en un recipiente que contenga Citrato Buffer cubriéndolas totalmente y posteriormente colocarlas en el autoclave dejándolo hasta 15 libras de presión y finalmente se dejan reposar hasta enfriar (este paso es para recuperación de antígenos).
 - Pasar las láminas a cámara húmeda, secando la lámina alrededor del tejido.
 - Agregarle peroxido de hidrógeno al 3% (PBS 9.7 ML + H₂O₂ 0.3 ML) por 10 minutos. Su función es bloquear la peroxidasa endógena.
 - Lavarlas con PBS y colocarlas en la cámara húmeda con power block que cubra el tejido por 10 minutos.
 - Decantar el power block sin lavar.
 - Agregar los diferentes anticuerpos primarios a las diluciones correspondientes (marcadores) incubar por 30 minutos.
 - Lavarlas con PBS.
 - Secar alrededor del tejido, pasarlas a cámara húmeda, agregarle 1 a 2 gotas del reactivo enhancer e incubar por 20 minutos.
 - Lavarlas con PBS.
 - Secar alrededor del tejido, pasarlas a cámara húmeda, agregarle 1 a 2 gotas del polímero e incubar por 30 minutos
 - Lavarlas con PBS

- Bajo el extractor (con las medidas de bioseguridad) colocar las láminas en cámara húmeda y cubrir con Diamino Bencidina (3mg DAB + 10ml PBS + 20 a 30 gotas H₂O₂ 3% no agitar). Lavar con agua descartando el sobrenadante con hipoclorito para inactivar la DAB
- Colocar las láminas en canastillas suspendidas en agua corriente y lavar varias veces.
- Escurrir la canastilla y sumergirla en sulfato de cobre por 5 minutos
- Sacar la canastilla colocando en agua y lavarla varias veces
- Escurrir la canastilla y sumergirla en hematoxilina por 4 minutos (dependiendo del tiempo de preparación)
- Sacar la canastilla colocándola en agua y lavar varias veces
- Escurrir la canastilla y sumergirla en agua amoniacal 1 a varias veces (dependiendo del tiempo que lleve la preparación)
- Sacar la canastilla colocarla en agua y lavar varias veces
- Escurrir la canastilla y sumergirla en los etanoles, en 4 pasos iniciando en una concentración del 80% y finalizando en el 100% con una duración de 2 minutos cada paso (sin lavar)
- Escurrir la canastilla y sumergirla en los xiloles, 2 pasos, cada uno con 2 minutos de duración (sin lavar)
- Sacar las laminillas dejar secar y montarlas con resina y laminilla.
- Marcar cada lamina correctamente de acuerdo al registro previo
- Valorar los controles al microscopio para pasar los casos al patólogo revisor.
- Llenar los registros.

6. Revisión del libro de registro de solicitud de la técnica.

7. Solicitud de los bloques de parafina respectivos al auxiliar de laboratorio.

8. Obtención de los cortes necesarios y de los controles positivos y negativos.

9. Inicio de la técnica con enhancer y polímero.

10. Descripción de la técnica enhancer-polímero:

- Calentar las láminas en el horno a 60 grados centígradas por 2 horas.
- Sacar las laminas del horno
- Pasarlas por xilol en 4 pasos de 2 minutos por cada una
- Pasarlas por etanol en 4 pasos iniciando el primero por una concentración del 100% luego usando el 90% y por último el 80% con una duración de 2 minutos por cada una
- Lavarlas con agua dejándoles resbalar sobre el tejido evitando que el chorro caiga sobre el y lo desprenda
- Colocar las láminas en un recipiente que contenga Citrato Buffer cubriéndoles totalmente y posteriormente colocarlas en el autoclave dejándola hasta 15 libras de presión y finalmente se

dejan reposar hasta enfriar (este paso es para recuperación de antígenos).

- Pasar las láminas a cámara húmeda, secando la lámina alrededor del tejido.
- Agregarle peróxido de hidrógeno al 3% (PBS 9.7 ML + H₂O₂ 0.3 ML) por 10 minutos. Su función es bloquear la peroxidasa endógena.
- Lavarlas con PBS y colocarlas en la cámara húmeda con power block que cubra el tejido por 10 minutos.
- Decantar el power block sin lavar.
- Agregar los diferentes anticuerpos primarios a las diluciones correspondientes (marcadores) incubar por 30 minutos.
- Lavarlas con PBS.
- Secar alrededor del tejido, pasarlas a cámara húmeda, agregarle 1 a 2 gotas del reactivo enhancer e incubar por 20 minutos.
- Lavarlas con PBS.
- Secar alrededor del tejido, pasarlas a cámara húmeda, agregarle 1 a 2 gotas del polímero e incubar por 30 minutos
- Lavarlas con PBS
- Bajo el extractor (con las medidas de bioseguridad) colocar las láminas en cámara húmeda y cubrir con Diamino Bencidina (3mg DAB + 10ml PBS + 20 a 30 gotas H₂O₂ 3% no agitar). Lavar con agua descartando el sobrenadante con hipoclorito para inactivar la DAB
- Colocar las láminas en canastillas suspendidas en agua corriente y lavar varias veces.
- Escurrir la canastilla y sumergirla en sulfato de cobre por 5 minutos
- Sacar la canastilla colocando en agua y lavarla varias veces
- Escurrir la canastilla y sumergirla en hematoxilina por 4 minutos (dependiendo del tiempo de preparación)
- Sacar la canastilla colocándola en agua y lavar varias veces
- Escurrir la canastilla y sumergirla en agua amoniacal 1 a varias veces (dependiendo del tiempo que lleve la preparación)
- Sacar la canastilla colocarla en agua y lavarla varias veces
- Escurrir la canastilla y sumergirla en los etanoles, en 4 pasos iniciando en una concentración del 80% y finalizando en el 100% con una duración de 2 minutos cada paso (sin lavar)
- Escurrir la canastilla y sumergirla en los xiloles, 2 pasos, cada uno con 2 minutos de duración (sin lavar)
- Sacar las laminillas dejar secar y montarlas con resina y laminilla.
- Marcar cada lamina correctamente de acuerdo al registro previo
- Valorar los controles al microscopio para pasar los casos al patólogo revisor.
- Llenar los registros.

FORMATO DE HOJA DE VIDA DE INVESTIGADORES

Marque con X su rol dentro del proyecto

X Investigador principal

ANEXO 2. FORMULARIO RECOLECCION DE DATOS.

Apellido: GARCIA ARRIOLA

NOMBRE-----

H.CLINICA-----

ENTIDAD-----

EDAD-----

TAMAÑO TUMORAL-----

NUMERO GANGLIOS-----

METASTASIS-----

GRADO HISTOLOGICO-----

INVASION LINFOVASCULAR-----

TIPO DE TUMOR-----

ESTADO MENOPAUSICO-----

Clinica General

Puebla / PUCS

2009

Clinica de Mama y Tejidos

U. Javeriana

2008

Blandos

CAMPOS DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGIA EN LOS CUALES ES EXPERTO

1. Clinica General

4.

2. Clinica de Mama y Tejidos Blandos

5.

CARGOS DESEMPEÑADOS (en los últimos cinco años)

Cargo o posición	Institución	Fecha de ingreso	Fecha de salida
Clinica de Mama y Tejidos Blandos	Instituto Nacional de Cancerología	Diciembre 2009	Activo
Clinica General, mama y tejidos blandos	Hospital de San José	Febrero 2009	Activo
Clinica General, mama y tejidos blandos	Fundación Cardiovascular	Julio 2000	Activo

FORMATO DE HOJA DE VIDA DE INVESTIGADORES.

Marque con X su rol dentro del proyecto			
X	Investigador principal		Co-investigador
IDENTIFICACIÓN DEL INVESTIGADOR			
Apellidos: GARCIA ANGULO			
Nombres: OSCAR ARMANDO			
Fecha de nacimiento:	Nacionalidad:	Documento de identidad:	
NOV 23 DE 1972	COLOMBIA	CC 11320570	
Correo electrónico: osaga72@hotmail.com			
Teléfonos: 6293667		Fax:	
Entidad donde labora: Instituto Nacional de Cancerología, Hospital de San jose, Fundacion Cardioinfantil		Cargo: Cirujano de Seno y Tejidos blandos	
TITULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS			
Título obtenido	Universidad	Año	
Medico y Cirujano	Rosario	1994	
Cirujano General	Rosario / FUCS	2000	
Cirugia de Mama y Tejidos Blandos	U. Javeriana	2006	
CAMPOS DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA EN LOS CUALES ES EXPERTO			
1. Cirugia General		4.	
2. Cirugia de Mama y Tejidos Blandos		5.	
CARGOS DESEMPEÑADOS (en los últimos cinco años)			
Cargo o posición	Institución	Fecha de ingreso	Fecha de salida
Cirugia de Mama y Tejidos Blandos	Instituto Nacional de Cancerología	Octubre 2006	Activo
Cirugia General, mama y tejidos blandos	Hospital de San jose	Febrero 2000	Activo
Cirugia General, mama y tejidos blandos	Fundacion Cardioinfantil	Junio 2000	Activo

FORMATO DE HOJA DE VIDA DE INVESTIGADORES.

Marque con X su rol dentro del proyecto			
Investigador principal		X	Co-investigador
IDENTIFICACIÓN DEL INVESTIGADOR			
Apellidos: ARIAS COPETE			
Nombres: ANA MARIA			
Fecha de nacimiento:	Nacionalidad:	Documento de identidad:	
JUNIO 2 DE 1972	COLOMBIANA	52082471	
Correo electrónico: Clipemol2001@gmail.com			
Teléfonos:		Fax:	
3688375/cel 3002048720			
Entidad donde labora: INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA		Cargo: MASTOLOGA	
TITULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS			
Título obtenido	Universidad	Año	
Medica-Cirujana	Nacional de Colombia	1996	
Ginecologa y Obstetra	Nacional de Colombia	2002	
Especialista en Colposcopia	El Bosque	2002	
CAMPOS DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA EN LOS CUALES ES EXPERTO			
1. Ginecologia		2. Cirugia de Mama	
CARGOS DESEMPEÑADOS (en los últimos cinco años)			
Cargo o posición	Institución	Fecha de ingreso	Fecha de salida
Ginecologa	Profamilia	2002	2007
Ginecologa	Coomeva EPS	2003	2007
Ginecologa	Clinica del Occidente	2002	2007
PUBLICACIONES RECIENTES (en los últimos cinco años)			

FORMATO DE HOJA DE VIDA DE INVESTIGADORES.

Marque con X su rol dentro del proyecto			
Investigador principal		X	Co-investigador
IDENTIFICACIÓN DEL INVESTIGADOR			
Apellidos: OSSA GOMEZ			
Nombres: CARLOS ANDRES			
Fecha de nacimiento:	Nacionalidad:	Documento de identidad:	
FEBRERO 4 DE 1976	COLOMBIA	CC 71.773.098	
Correo electrónico: ANDRESOSSA76@hotmail.com			
Teléfonos: 3136563828-3006184673		Fax:	
Entidad donde labora: Instituto Nacional de Cancerología		Cargo: Especialista en entrenamiento Cirugía Oncológica De Mama	
TITULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS			
Título obtenido	Universidad	Año	
Medico y Cirujano	Universidad Pontificia Bolivariana	2003	
Ginecólogo	Universidad Pontificia Bolivariana	2006	
CAMPOS DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA EN LOS CUALES ES EXPERTO			
1. Ginecología		2.	
CARGOS DESEMPEÑADOS (en los últimos cinco años)			
Cargo o posición	Institución	Fecha de ingreso	Fecha de salida
Cirujano Ginecólogo	Hospital San Rafael Itagui-ant	01/06/2007	15/07/2009
Ecografía Obstetricia y Ginecológica (coordinador)	Metrosalud	01/11/2007	15/07/2009
Ginecólogo caja Compensación Comfama	Comfama sede caldas Antioquia	01/12/2006	30/05/2007
PUBLICACIONES RECIENTES (en los últimos cinco años)			

Marque con X su rol dentro del proyecto-programa

FORMATO DE HOJA DE VIDA DE INVESTIGADORES.

Marque con X su rol dentro del proyecto

Investigador principal

X

Co-investigador

IDENTIFICACIÓN DEL INVESTIGADOR

Apellidos: BELTRAN SALAZAR

Nombres: MARIA ISLENA

Fecha de nacimiento:

DICIEMBRE 3 DE 1956

Nacionalidad:

COLOMBIANA

Documento de identidad:

CC 41650863 BOGOTA

Correo electrónico: malebelsal@hotmail.com

Teléfonos: Cel : 3107647798

Fax:

Entidad donde labora:

INSTITUTO DE CANCEROLOGIA

Cargo

MEDICO ESPECIALISTA EN PATOLOGIA:

TITULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS

Título obtenido	Universidad	Año
MEDICO CIRUJANO	JAVERIANA	1980
MEDICA PATOLOGA	JAVERIANA	1987
PATOLOGA ONCOLOGA	JAVERIANA	2007

CAMPOS DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA EN LOS CUALES ES EXPERTO

1.PATOLOGIA ONCOLOGICA

2.

CARGOS DESEMPEÑADOS (en los últimos cinco años)

Cargo o posición	Institución	Fecha de ingreso	Fecha de salida
PATOLOGA ONCOLOGA	INSTITUTO DE CANCEROLOGIA	MAY0/1998	Activo

PUBLICACIONES RECIENTES (en los últimos cinco años)

X	Responsable		Otro miembro del equipo
IDENTIFICACIÓN DEL RESPONSABLE			
Apellidos: Zamora Rangel			
Nombres: Felipe			
Fecha de nacimiento: 30 de julio de 1976	Nacionalidad: Colombiano	Documento de identidad: CC: 91490036 de Bucaramanga	
Correo electrónico: fzamora@cancer.gov.cp			
Teléfonos: 8850737		Fax:	
Entidad donde labora: Instituto Nacional de Cancerología		Cargo: Profesional Especializado	
TÍTULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS			
Título obtenido	Universidad	Año	
Médico	Universidad de la Sabana	2003	
Magíster en Ciencias básicas médicas	Universidad del Valle	2006	
Magíster en Epidemiología Clínica	Universidad Nacional	2009	
CAMPOS DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA EN LOS CUALES ES EXPERTO			
1. Ciencias básicas con énfasis en Inmunología	4.		
2. Epidemiología Clínica	5.		
3. Guía de Práctica Clínica	6.		
CARGOS DESEMPEÑADOS (en los últimos cinco años)			
Cargo o posición	Institución	Fecha de ingreso	Fecha de salida
Profesional Especializado III Grupo de Investigaciones Clínicas en cáncer	Instituto Nacional de Cancerología	Febrero de 2008	Actual
Profesional Especializado	Hospital Simón Bolívar E.S.E.	Febrero 2007	Actual
PUBLICACIONES RECIENTES (en los últimos cinco años)			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ MYRIAM ARÉVALO-HERRERA, YEZID SOLARTE, FELIPE ZAMORA, FABIÁN MENDEZ, MARIA FERNANDA YASNOT, LEONARDO ROCHA, CAROLE LONG, LOUIS H. MILLER, AND SÓCRATES HERRERA. <i>PLASMODIUM VIVAX</i>: TRANSMISSION-BLOCKING IMMUNITY IN A MALARIA-ENDEMIC AREA OF COLOMBIA. Am J Trop Med Hyg 2005 73: 38-43. ▪ FELIPE ZAMORA, OSCAR RAMÍREZ, JUANA VERGARA, MYRIAM ARÉVALO-HERRERA, AND SÓCRATES HERRERA. HEMOGLOBIN LEVELS RELATED TO DAYS OF ILLNESS, RACE, AND <i>PLASMODIUM</i> SPECIES IN COLOMBIAN PATIENTS WITH UNCOMPLICATED MALARIA. Am J Trop Med Hyg 2005 73: 50-54. ▪ FELIPE ZAMORA, DANIEL ANZOLA, ROSARIO ALBIS, MÓNICA BALLESTEROS, RICARDO SÁNCHEZ. ¿CÓMO SE HA EVALUADO LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO SOMETIDOS A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO? REVISTA COLOMBIANA DE CANCEROLOGÍA 2008 VOL 12(4). 			

PREVALENCIA DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO Y BASAL-LIKE ATENDIDAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA Y HOSPITAL DE SAN JOSE EN EL PERIODO 2006 -2008 CON DIAGNOSTICO DE NOVO DE CANCER DE MAMA.

Autores: García Oscar, Ossa Andrés, Beltrán María Islena, Cano Miguel, Villamizar Licet, Arias Ana María.

Términos MESH : Neoplasias de la mama, citoqueratina, basal, prevalencia

RESUMEN : OBJETIVOS : Determinar la prevalencia de pacientes con cáncer de mama Triple Negativo en la población de pacientes atendidas en Instituto Nacional de Cancerología (INC) y Hospital de San José (HSJ) con diagnóstico de novo durante el periodo 2006-2008, Establecer la prevalencia de pacientes con cáncer de mama basal-like y no basal-like usando técnicas de inmunohistoquímica de las pacientes con cáncer de mama triple negativo atendidas en el INC y HSJ en el año 2006- 2008, Describir las características demográficas y clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama triple negativo basal-like y no basal-like. **METODOS:** El tipo de estudio corresponde a un estudio descriptivo de corte transversal, de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de novo, atendidas en el INC y el Hospital San José (HSJ) en el año 2006-2008. Se ingresaron mujeres mayores de 17 años con diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de mama. Se excluyeron pacientes a las que no se conserven los bloques de parafina o no se les pueda realizar todos los marcadores inmuno-histoquímicos requeridos por el estudio y se procedió a realizar los marcadores de inmunohistoquímica considerados en el estudio (EFGR, CK5, CK6, S100, P65, CK 14). Se procesaron las muestras siguiendo las recomendaciones de la casa matriz. La re-lectura de la patología y la interpretación se realizó por un patólogo Oncólogo y se procedió a analizar la información con el programa estadístico stata10 **RESULTADOS :** Un total de 1922 casos de cáncer de mama invasor fueron diagnosticados en el periodo comprendido 2006-2008 de los cuales fueron identificados 154 casos de tumores triple negativos (RE negativo, RP negativo, HER-2 Negativo) mediante técnicas de inmunohistoquímica. De estos casos se obtuvo información completa de 84 casos. 50 (59,52%) corresponden a casos catalogados como basal-like, mientras que 34 (40,48%) corresponden a tumores no basal-like. El 95,2% de los casos fueron pacientes con tumores mayores de 2 cm de diámetro, y en su mayoría correspondían a tumores localmente avanzados T4a-d: 43 casos, (51,19%).presentaron ganglios positivos el 79,7% (67) de los pacientes.

CONCLUSIONES: el presente estudio es el primero en Colombia que busca determinar mediante inmunohistoquímica la prevalencia de cáncer de mama triple negativo de tipo basal like en población colombiana, encontrando una prevalencia de 8.01%, el cual se encuentra por debajo de lo reportado en la literatura mundial (11.9-25%). Los tumores triple-negativos evaluados en este estudio comparten en su mayoría factores de mal pronóstico como alto grado histológico, invasión linfo-vascular, tumores mayores de 2 cm y compromiso metastásico ganglionar semejantes a los reportados en la literatura mundial. estos hallazgos permiten desarrollar a futuro una serie de estudios en

población colombiana que evalúen el pronóstico y las sobrevividas de pacientes con cáncer de mama triple negativo así como opciones de tratamiento para este grupo de pacientes.

Introducción:

A nivel mundial el cáncer de mama es la segunda causa de mortalidad en las mujeres y la causa principal de mortalidad por cáncer en mujeres entre los 40 y los 55 años de edad. La Sociedad Americana del Cáncer (ACS por sus siglas en inglés) calcula que para el año 2007 se diagnosticaron 178.480 casos nuevos de cáncer invasor de mama en Estados Unidos y 40.910 muertes en el mismo año (1).

En Colombia, el cáncer de mama ocupa el primer lugar de incidencia y el segundo en mortalidad después del cáncer de cuello uterino. Según el Registro Poblacional de Cali se calcula una incidencia de 32 casos nuevos por cada cien mil mujeres por año. Según los datos publicados recientemente por Globocan 2008 se presentaron para el año 2008, 6655 casos nuevos con una incidencia de 31.2 por 100.000 habitantes (2). En el INC en el año 2008, se registraron 637 casos nuevos de cáncer de mama, lo que representó el 19,2 % de todos los casos de cáncer diagnosticados en mujeres (3).

Tradicionalmente, los factores pronósticos más importantes en cáncer de mama han sido el compromiso de los ganglios

linfáticos, el tamaño tumoral, y el grado histológico. El número de ganglios axilares comprometidos ha sido demostrado ampliamente como el factor aislado más importante para predecir la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama.

Sin embargo, estudios recientes de análisis de expresión genética utilizando técnicas de micro-selección en muestras de casos de cáncer de mama, han demostrado una gran variabilidad en el pronóstico de estas pacientes cuando se han estratificado por los factores pronósticos clásicamente conocidos. Más bien, estos estudios genéticos han demostrado que podría existir una forma diferente de clasificar los casos de cáncer de mama, que se acopla aún mejor al desenlace que los factores pronósticos utilizados hasta la fecha (4) (5) (6).

De estos nuevos subgrupos de cáncer de mama, el subgrupo denominado basal-like ó basaloide ha demostrado tener el peor pronóstico en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (7). Si bien, la definición exacta de este subgrupo se ha hecho con técnicas moleculares de expresión genética, existen estudios que

demuestran la concordancia para la detección de tumores basal-like utilizando técnicas de inmunohistoquímica. Clásicamente, se ha considerado que los tumores basal-like muestran un perfil de inmunohistoquímica caracterizado por negatividad en la expresión de tanto receptores de estrógeno, progesterona como del receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER-2), perfil conocido como "triple-negativo". La ventaja de las técnicas de inmunohistoquímica es la facilidad de su realización así como su menor costo, lo que permite en la práctica clínica la caracterización de pacientes con cancer de mama del subtipo basal-like (8).

Sin embargo, la presencia de un perfil de inmunohistoquímica triple-negativo no parece ser suficiente para lograr una adecuada correlación con la clasificación molecular de tumores basal-like (9) por lo cual se ha propuesto la adición de otros marcadores como son las citoqueratinas 5/6, 14, o el receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 1 (EGFR) que han mejorado la tasa de concordancia. Tumores triple-negativos que no muestran expresión de estos marcadores por el contrario, parecen mostrar expresión de factores vistos en diferenciación mioepitelial como el p63 o S-100 (10) (11) (12).

La información anterior marca un punto muy importante en la identificación con intención

diagnostica del cancer de mama basal-like, con pruebas más accesibles y menos costosas, comparadas con las técnicas genéticas, aplicables en nuestra población colombiana, lo que motiva la realización de este trabajo cuyo objetivo principal es la medición de la prevalencia de pacientes de cancer de mama basal-like en pacientes con cancer de mama atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología, utilizando técnicas de inmunohistoquímica.

Materiales y Métodos :

El tipo de estudio corresponde a un estudio descriptivo de corte transversal, tomando una muestra representativa de las pacientes con diagnóstico de cancer de mama de novo, atendidas en el INC y el Hospital San José (HSJ) en el año 2006-2008. Se ingresaron mujeres mayores de 17 años con diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de mama. Se excluyeron pacientes a las que no se conserven los bloques de parafina o no se les pueda realizar todos los marcadores inmunohistoquímicos requeridos por el estudio.

Se realizaron los siguientes procesos:

Selección y muestreo de los bloques de parafina: todos los casos fueron revisados por un patólogo-oncólogo. Los bloques de parafina se obtuvieron de los

archivos del servicio de patología del Instituto Nacional De Cancerología y del servicio de Patología del Hospital de San José previa aprobación del comité de ética de ambas instituciones. Los análisis y estudios de inmunohistoquímica se realizaron en el Departamento de Patología del INC. Se tomo como punto de partida el registro previo en la historia de cáncer de mama triple negativo para realizar la lectura de la inmunohistoquímica. A estos bloques se les aplicaron marcadores de inmunohistoquímica (citoqueratinas 5, 6, 14, factor de crecimiento epidérmico (EGFR), p63, S100).

Todos Los tejidos fueron cortados (4 µm) y adheridos a las laminas posteriormente se sumergen en etanol en cuatro pasos iniciando el primero por una concentración del 100% luego usando el 90% y por último el 80% con una duración de 2 minutos por cada una posteriormente se sumergen las laminas en citrato buffer y se introducen en el autoclave hasta 15 libras de presión dejándolas enfriar para la recuperación de antígenos. Se agrega el peróxido de hidrógeno al 3% (PBS 9.7 ML + H₂O₂ 0.3 ML) por 10 minutos. Su función es bloquear la peroxidasa endógena y luego se agregan los diferentes anticuerpos primarios a las diluciones correspondientes dejándose incubar por 30 minutos. Se utilizaron para este estudio pruebas de inmunohistoquímica con EGFR, CK5, CK6, S100, P63, CK

14, en cortes histológicos sobre láminas cargadas (IHQ SLIDETECH®), a cada uno de los tejidos en bloques de parafina de los pacientes seleccionados (6 Cortes por cada caso), manejando los anticuerpos de la casa comercial NOVOCASTRA con las siguientes diluciones: EFGR (Dil 1:100 0.1 ml), CK5 (1:100 0.1 ml), CK6 (1:20, 0.1 ml), , S100 (Ready to use), P63, (Ready to use), CK 14 (Ready to use), con el kit de detección BioGenex Super Sensitive™. La técnica utilizada fue la recomendada por la casa comercial. Se definió casos basal like cuando expresaban CK 5/6 y/o, CK 14 y/o EFGR, y casos no basal like cuando expresaron p63 y/o S-100. Los resultados fueron medidos por análisis cuantitativo. se consideraron positivos, con intensidad leve, moderada o intensa, de acuerdo al patrón específico de marcación.

- Revisión de historias clínicas: se realizo análisis de los datos de la historia clínica relevantes para el estudio tales como (edad, estado menopaúsico, diagnostico histológico, clasificación tumoral según TNM, presencia de invasión linfovascular, y grado histológico según la clasificación de Scarff_Bloom-Richardson)

Análisis Estadístico

Se realizó el cálculo de las prevalencias de tumores triple negativos basal-like y no basal like. Se realizo análisis de todas

las variables clínicas, patológicas y de inmunohistoquímica. los análisis estadísticos se realizaron con el programa Stata 10.

Resultados:

Un total de 1922 casos de cáncer de mama invasor fueron diagnosticados en el periodo comprendido 2006-2008 en el servicio de seno del instituto nacional de cancerología y del Hospital de San José, de los cuales fueron identificados 154 casos de tumores triple negativos (RE negativo, RP negativo, HER-2 Negativo) mediante técnicas de inmunohistoquímica. De estos casos se obtuvo información completa y se encontraron los bloques de parafina de 84 casos. 70 casos fueron excluidos porque no hubo conservación de los bloques de parafina o no se pudo realizar los nuevos marcadores de inmunohistoquímica sobre ellos.

Entre los 84 casos triple-negativos revisados, 50 (59,52%) corresponden a casos catalogados como basal-like, mientras que 34 (40,48%) corresponden a tumores no basal-like. Las características socio-demográficas de estos pacientes son presentadas en la tabla 1. Todos los pacientes fueron mujeres con una edad promedio de 54,15 años con un rango entre 27 y 85 años (DS 11,79). 44 casos (52,38) fueron procedentes de Bogotá, mientras que 40 casos (47,62%) fueron procedentes de territorios fuera de Bogotá. 30

(35,71%) de los casos pertenecían al régimen contributivo, 33 (39,29%) al subsidiado, 20 (23,81%) al vinculado, y tan solo 1 no tenía afiliación al Sistema General de Seguridad Social del Estado. Al momento del diagnóstico, 33 mujeres (39,29%) eran premenopáusicas y 49 mujeres (58,33%) postmenopáusicas.

Las variables clínicas medidas se muestran en la tabla 2. No se encontraron pacientes en estado clínico I. El estado III reúne el mayor número de pacientes, siendo el estado IIIb con 37 casos (44,05%) el más frecuentemente encontrado. 5 casos (5,95%) correspondían a estados IV. Ochenta tumores (95,24%) fueron mayores de 2 cm de diámetro, y en su mayoría correspondían a tumores localmente avanzados (T4a-d: 43 casos, 51,19%). En el examen clínico inicial se clasificó como ganglios positivos a 67 pacientes (79,76%).

Las variables patológicas son mostradas en la tabla 3. La mayoría de los pacientes fueron clasificados como de alto grado histológico (50 casos, 59,52%). 32 pacientes (40,47%) fueron clasificadas como grado I y II. Setenta y seis casos (90,48%) fueron carcinoma ductal y un caso (1,19%) corresponde a un carcinoma lobulillar. El reporte patológico definitivo demostró compromiso ganglionar en 46 pacientes (54,76%), invasión linfovascular presente en 52 pacientes (61,90%) y un tamaño

tumoral mayor de 5 cm en cuarenta

casos (47,62%)

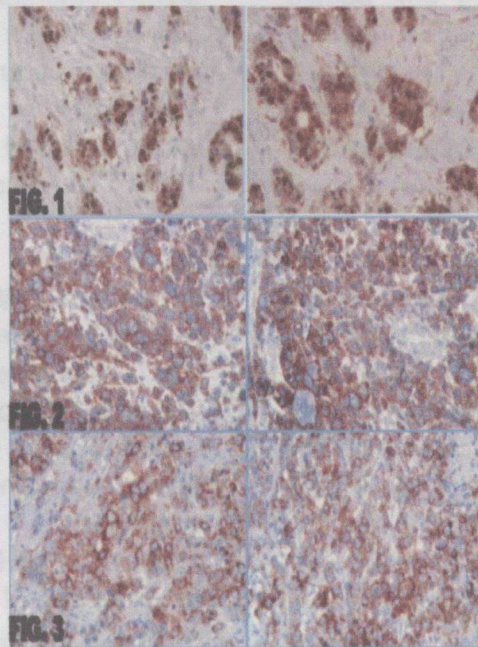


Fig1. Citoqueratina S100. Se observa el patrón de marcación nuclear y citoplasmático en las células tumorales. Fig.2. EgFR. Grupos de células tumorales con marcación de membrana citoplasmática. Fig.3 Citoqueratina 5. Tejido mamario comprometido por carcinoma ductal infiltrante con marcación citoplasmática. Departamento Patología Instituto Nacional de Cancerología Bogota, Colombia 2011

Discusión:

Hace más de tres décadas, varios investigadores describieron una proporción de tumores malignos mamarios cuyas células compartían hallazgos fenotípicos similares a los observados en células basales-mioepiteliales del epitelio mamario normal. Este sub-grupo de tumores comparte un perfil caracterizado por la falta de expresión de receptores de estrógenos, progesterona y HER-2 y de expresión de algunas citoqueratinas como citoqueratina 5 y 6 (13) (14) (15). Se demostró

además una menor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global comparado con otros tumores con características fenotípicas diferentes (16) (17).

Posteriormente, los estudios de perfiles de expresión genéticas usando técnicas de microarreglos genéticos llevados a cabo en la última década transformaron la clasificación morfológica clásica hacia una clasificación molecular. Se encontraron 4 subgrupos: tumores con receptores de estrógenos positivos llamados

grupo luminal (a su vez divididos en luminal A, luminal B.); tumores breast-like normal; tumores HER-2 positivo; y tumores basal-like (4). Estos nuevos subgrupos tumorales han mostrado diferencias consistentes en la historia natural de cada grupo molecular (5).

Específicamente, el grupo denominado basal-like mostró un peor pronóstico, más metástasis pulmonares y cerebrales, una supervivencia más corta (6) (18) y demostraba características previamente conocidas de negatividad de receptores hormonales y HER-2 (triple negativo), así como la expresión de algunas citoqueratinas asociadas a las células basales (8).

La prevalencia reportada en la literatura de tumores de mama triple negativos ha variado desde 11,9 a 25% (19) (20) y parecer variar de manera importante según el grupo racial y el estado de menopausia, llegando a ser tan alta como el 39% en afroamericanas y premenopáusicas. La prevalencia encontrada en el presente estudio fue de 8,01%, el cual se encuentra por debajo de lo reportado. No se conoce la causa de esta menor prevalencia pero diferencias raciales pueden influir en el resultado, dado que nuestra población descende fundamentalmente de una mezcla entre población caucásica, indoamericana y africana. Sin embargo, un reciente artículo de Lara-Medina y colaboradores

encontraron una prevalencia de 23,1% en pacientes mexicanos, siendo una población étnicamente similar a la nuestra. Ancestría genética y factores socio-demográficos diferentes podrían influir en estos resultados (21).

Los tumores triple-negativos evaluados en este estudio comparten en su mayoría factores de mal pronóstico como alto grado histológico, invasión linfo-vascular, tumores mayores de 2 cm y compromiso metastásico ganglionar. Este hallazgo es similar a lo publicado en la literatura acerca de las características morfológicas de los tumores triple-negativos (22), Livasy y colaboradores encontraron una alta correlación de tumores basal-like por técnica de microarreglos con ciertas características histológicas como alto grado nuclear, presencia de mitosis, e infiltrado linfocítico estromal (11).

Por otro lado, es importante mencionar que si bien una característica fundamental de los tumores basal-like es la combinación de negatividad de los receptores de estrógeno, progesterona y HER-2, conocida como "Triple negativo", no debe ser entendido que todos los tumores triple negativos son sinónimo de tumores basal-like. Ha sido demostrado que no todos los tumores triple negativos por inmunohistoquímica comparten el mismo perfil de expresión genética y molecular que los tumores basal-

like (23). El estudio de Kreike y colaboradores demostró que solo el 91% de los tumores clasificados como triples negativos mostraron una correlación con las características de tumores basal-like al estudio molecular. Por el contrario, el restante 9% mostró características fenotípicas de tumores normal-like ó no pudieron ser clasificados (24).

Torsten y Nielsen evaluaron el desarrollo de los ensayos de inmuno-histoquímica para definir tumores basal-like y estudiaron 21 casos, previamente identificados por expresión genética. Este estudio encontró una asociación entre citoqueratinas 5/6 con positividad en el factor de crecimiento epidérmico y la negatividad de la sobre-expresión del receptor HER 2 y negatividad del receptor estrogénico (25). Esta asociación demostró ser el mejor predictor para el patrón genético establecido como basal-like, con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100%, correlacionándose de igual manera con un decremento en la supervivencia. Rakha y colaboradores recomiendan siempre complementar el perfil de inmunohistoquímica de los tumores triple-negativos con marcadores "basales" como citoqueratinas 5/6, citoqueratina 14 y/o EGFR (9).

Recientes estudios publicados con un mayor número de casos y un extenso seguimiento clínico, han utilizado la expresión de citoqueratinas 5/6 y/o citoqueratina

14, y vimentina para definir los casos de tumores basal-like y han demostrado también una gran correlación con un pobre pronóstico. (22) (11).

En nuestra serie, cuando se realizó la diferenciación de tumores triple-negativos con perfil inmunohistoquímico sugestivo de basal like (expresión de CK 5/6 y EGFR) con tumores no basal like (expresión de p63 y S-100) se encontró un porcentaje de 59,52% de tumores basal-like y 40,48% de tumores no basal-like. El porcentaje de tumores basal like entre tumores triple negativo es variado y parece depender del tipo de marcadores de inmunohistoquímica utilizado. Los resultados de nuestro estudio son similares a los de Choi y colaboradores que reportaron una proporción de 60,7% para tumores basal-like dentro del grupo de tumores triple negativos, basado en un panel de RE, RP, HER-2, CK 5/6 y EGFR (22). Importante mencionar de este estudio es que encontró diferencias en la supervivencia global y libre de enfermedad en los dos subgrupos de triple negativos, siendo peor para el grupo con negatividad para las CK 5/6 y EGFR, lo cual justificaría la implementación de utilización de los marcadores de inmunohistoquímica específicos para definirlos.

La identificación de los tumores basal-like no solamente tiene implicaciones pronósticas, sino que la investigación clínica ha generado

importante información relacionada a la respuesta esperada en diferentes regímenes de quimioterapia en estos pacientes, como por ejemplo una mayor sensibilidad a esquemas a base de antraciclinas (22) o compuestos con platinos. Adicionalmente, los nuevos conocimientos sobre la biología molecular que gobierna a estos tipos de tumores ha abierto la posibilidad de nuevas terapias dirigidas como los inhibidores de la PARP (poli ADP-ribosa polimerasa tipo 1) (26).

Este tipo de estudios descriptivos ofrece información de base para generar nuevos interrogantes acerca del espectro de los tumores triple-negativos basal-like y no basal-like en poblaciones como las nuestras. Se requiere mayor investigación científica para resolver inquietudes sobre su relación con factores raciales, diferencias en su historia natural y pronósticos, así como sus posibles implicaciones clínicas terapéuticas.

Tabla 1. Variables socio-demográficas

Datos	Total		Basal		No basal	
	No	%	No	%	No	%
Edad (promedio)	54,15 (27-85)		54,88 (35-84)		53,35 (27-85)	
Género						
Femenino	84	100,00	50	59,52	34	40,48
Masculino	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Procedencia						
Bogotá	44	52,38	28	56,00	16	47,06
Fuera de Bogotá	40	47,62	22	44,00	18	52,94
Afiliación						
Contributivo	30	35,71	19	38,00	11	32,35
Subsidiado	33	39,29	20	40,00	13	38,24
Vinculado	20	23,81	11	22,00	9	26,47
Sin afiliación	1	1,19	0	0,00	1	2,94
Estado menopausia						
Premenopáusica	33	39,29	17	34,00	16	47,00
Postmenopáusica	49	58,33	32	64,00	17	50,00
Sin datos	2	2,38	1	2,00	1	2,94

Tabla 2. Variables clínicas

Datos	Total		Basal		No basal	
	No	%	No	%	No	%
Estado clínico inicial						
I	0	0,00	0	0,00	0	0,00
IIA	13	15,48	9	18,00	4	11,76
IIB	15	17,86	8	16,00	7	20,59
IIIA	11	13,10	6	12,00	5	14,71
IIIB	37	44,05	21	42,00	16	47,06
IIIC	3	3,57	2	4,00	1	2,94
IV	5	5,95	4	8,00	1	2,94

Tamaño tumoral clínico						
Tx	1	1,19	1	34,00	0	0,00
T1	3	3,57	2	64,00	1	2,94
T2	24	28,57	16	2,00	8	23,53
T3	13	15,48	6	12,00	7	20,59
T4	43	51,19	25	50,00	18	52,94
Metástasis						
Mx	10	11,90	5	10,00	5	14,71
M0	70	83,33	42	84,00	28	82,35
M1	4	4,76	3	6,00	1	2,94
Estado clínico ganglionar						
Nx	2	2,38	2	4,00	0	0,00
N0	15	17,86	8	16,00	7	20,59
N1	39	46,43	22	44,00	17	50,00
N2	22	26,19	14	28,00	8	23,53
N3	6	7,14	4	8,00	2	5,88

Tabla 3. Variables patológicas

Datos	Total		Basal		No basal	
	No	%	No	%	No	%
Grado histológico						
1	3	3,57	2	4,00	1	2,94
2	31	36,90	21	42,00	10	29,41
3	50	59,52	27	54,00	18	67,65
Tipo histológico						
Ductal	76	90,48	44	88,00	32	94,12
Lobulillar	1	1,19	0	0,00	1	2,94
Otros	7	8,33	6	12,00	1	2,94
Estado patológico de ganglios						
Positivo	46	54,76	33	66,00	13	38,24
Negativo	38	45,24	17	34,00	21	61,76
Invasión linfo-vascular						
Presente	52	61,90	35	70,00	17	50,00
Ausente	32	38,10	15	30,00	17	50,00
Tamaño tumoral patológico						
Menor 2 cm	9	10,71	3	6,00	6	17,65
2 a 5 cm	35	41,67	22	44,00	13	38,24
Mayor 5 cm	40	47,62	25	50,00	15	44,12

Conclusiones : el presente estudio de cáncer de mama triple negativo en población colombiana evalúa la frecuencia de tumores de características basal like mediante inmunohistoquímica , encontrando una prevalencia inferior a la reportada en otras series de la literatura mundial e inclusive de otras series en la región latinoamericana como el estudio mexicano publicado por Lara-Medina (21). Sin embargo, esta afirmación requiere ser validada en un estudio de tipo prospectivo y en diferentes poblaciones latinoamericanas. A pesar de

desconocer las causas que expliquen este hallazgo, los autores consideran como hipótesis varios factores entre ellos étnicos/genéticos, ambientales y factores reproductivos. Entre las características clínico patológicas los autores encontraron que los tumores de expresión basal-like presentaban tamaño tumoral mayor , alto grado de diferenciación tumoral y presencia de invasión linfovascular características semejantes reportadas en la literatura mundial y que se asocian con mal pronóstico

15. Mural TM, Schmeichel DG. The ultrastructure of medullary and scirrhous mammary duct carcinomas. *Am J Pathol.* 1967; 50(2): 335-60.
16. Dairkee SH, Mural TM, Smith HA, Hackett AJ et al. Monoclonal marker that predicts early recurrence. *Lancet.* 1987; 1:514.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Overview: Breast Cancer. Internet, junio 2006. Disponible en www.cancer.org.
2. Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin D.M. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008. IARC. Cancer Database N0 5, version 2.
3. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2008. Bogotá: INC; 2009.
4. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Stefanie S, Jeffrey , Christian A, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000; 406: 747-752.
5. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Turid A, Stephanie G, Hilde J, et al. Gene Expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 10869-10874.
6. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijer MJ, Yudong D, Augustinus A, Hart M, et al. Gene expresión profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002; 415: 530-536.
7. Carey L, Perou CH, Livasy CA, Dressler L, Conway K, Karaca G et al, Race, breast cancer subtypes and survival in the Carolina Breast cancer study. *JAMA.* 2006; 295(21): 2492-2499.
8. Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Hass P, Kallioniemi O, Kononen J, et al. Expresión of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinoma with poor clinical outcome. *Am J Pathol.* 2002; 161: 1991-1996.
9. Rakha EA, Tan DS, Foulkes WD, Ellis IO, Tutt A, Nielsen TO, Reis-Filho JS. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res.* 2007; 9(6): 404.
10. Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Differentiation.* 1983; 23(3):256-9.
11. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19: 264-271.
12. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Viña JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 206-215.
13. Wellings SR, Roberts P. Electron microscopy of sclerosing adenosis and infiltrating duct carcinoma of the human mammary gland. *J Natl Cancer Inst.* 1963; 30: 269-287.
14. Sarkar K, Kallenbach E. Myoepithelial cells in carcinoma of human breast. *Am J Pathol.* 1966; 49 (2): 301-7.

15. Murad TM, Scharpelli DG. The ultrastructure of medullary and scirrhous mammary duct carcinoma. *Am J Pathol.* 1967; 50 (2): 335- 60.
16. Dairkee SH, Mayall BH, Smith Hs, Hackett AJ et al. Monoclonal marker that predicts early recurrence of breast cancer. *Lancet.* 1987; 1:514.
17. Malzahn k, Mitze M, Thoenes M, Moll R. Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinomas. *Virchows Arch.* 1998; 433: 119-129.
18. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillett CE, Lakhani SR, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006; 49: 22-34.
19. Rodríguez S, Sarrio D, Honrado E, Hardisson D, Calero F, Benitez J, et al, Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 1533-1539.
20. Liedtke C, Mazouni CH, Kenneth RH, Andre F, Tordai A, Mejía J, et al, Response to Neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative. *Breast cancer .JCO* .2008; 26(8): 1275-1281.
21. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motolo-Kuba D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients. *Cancer* 2011; In press.
22. Choi YL, Oh E, Park S, Kim Y, Park YH, Song K, et al. Triple-negative, basal-like and quintuple-negative breast cancer: better prediction model for survival. *BMC Cancer* 2010; 10: 507
23. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, et al. How basal are triple-negative breast cancer 2008; 123: 236-240.
24. Kreike B, van kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Bartelink H, van de Vijver MJ. Gene expression profiling and histopathological of triple-negative/basal-like breast carcinoma. *Breast Cancer Res.* 2007; 9: R65.
25. Torsten O, Nielsen TG, Forrest D, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, et al. Immunohistochemical and clinical. Characterization of the basal -like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 5367-5374.
26. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1938-48.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002278