

Cáncer de Mama Triple Negativo: Realidad en Chile y en Latino América

Dr. Christian Caglevic (1), Dr. Jaime Anabalón (2), PhD Cristian Soza (3), Dra. Elizabeth Milla (2), Dra. Fancy Gaete (4), Dra. Ana María Carrasco (5), Dr. Sergio Panay (2), Dr. Carlos Gallardo (6), Dr. Mauricio Mahave (6).

- (1) Oncólogo Médico, Servicio Oncología Médica, Departamento de Oncología, Clínica Alemana Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana- Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile
- (2) Residente Oncología Médica Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Santiago, Chile
- (3) Escuela de Bioquímica, Facultad de Ciencia, Universidad San Sebastián; Fundación Oncoloop; Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile.
- (4) Anatómo Patólogo, Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné, Santiago de Chile
- (5) Anatómo Patólogo, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Santiago, Chile
- (6) Oncólogo Médico, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Santiago, Chile

Palabras claves: Cáncer de mama, Cáncer de mama triple negativo

Correspondencia

Dr. Christian Caglevic ccaglevic@alemana.cl oncodemia@yahoo.com

Resumen:

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo. Si bien el cáncer de mama triple negativo es la entidad menos frecuente entre los distintos subtipos de cáncer de mama, tiende a afectar a mujeres más jóvenes y presenta una mayor agresividad con una mayor tasa de recurrencia precoz y de mortalidad cuando se compara con los otros subtipos. Es conocida la asociación entre el cáncer de mama triple negativo y mutaciones BRCA, las cuales son altamente prevalentes en poblaciones fundadoras de origen europeo, pero se desconoce a ciencia cierta la real prevalencia de estas mutaciones en las poblaciones latinoamericanas. Existe además muy poca información sobre aspectos demográficos y epidemiológicos del cáncer de mama triple negativo en Latino América la que intentaremos resumir en este artículo. Además, brevemente, intentaremos informar acerca de las recomendaciones más utilizadas para el tratamiento de esta clase histológica en Latino América.

Epidemiología del cáncer de mama en el mundo y Latinoamérica

En mujeres el cáncer de mama es la neoplasia más común y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial [1]. Esta patología puede tener distintas formas de presentación [2] y estar relacionado a múltiples factores [3]. Se estima que en el año 2012 a nivel mundial 1.67 millones de nuevos casos fueron diagnosticados, lo que corresponde al 25% del total de casos de cáncer [4]. Demográficamente, tanto las tasas de incidencia como de mortalidad varían de acuerdo a la región, etnia y nivel socioeconómico que se analice [1, 5, 6]. Según las estimaciones de GLOBACAN 2012, en América del Norte la incidencia de cáncer de mama ajustada por edad es de 91,6 casos cada 100,000 mujeres y la tasa de mortalidad estandarizada por edad es de 14.8 casos cada 100,000 mujeres [4]. En Estados Unidos, a pesar de que el cáncer de mama sigue siendo responsable de más de 40,000 muertes al año, la tasa de mortalidad ha ido decreciendo de manera continua en los últimos 25 años [7]. De esta forma, se proyecta que para el decenio 2020 - 2030 el cáncer de mama seguirá siendo el cáncer de mayor incidencia junto al cáncer de próstata y de pulmón, pero su tasa de mortalidad declinará para posicionarse por debajo de cánceres como el de páncreas e hígado [8]. Países europeos siguen una tendencia similar a la de Estados Unidos. También en esta región la principal neoplasia en mujeres es el cáncer de mama, afectando a más de una de cada 10 mujeres, lo que significa el 28.8% de los cánceres femeninos [9, 10].

El cáncer de mama en Latino América presenta una alta incidencia, la cual va en aumento por lo que se espera que esta se duplique para las próximas décadas [11, 12]. De hecho, la incidencia de esta patología en Latino América y el Caribe es de 152,059 nuevos casos (incidencia ajustada por edad de 42.7/100,000), produciendo una tasa de mortalidad ajustada por edad de 13 cada 100,000 mujeres [4]. Disparidad en acceso a servicios de salud, diagnóstico y detección, especialmente en comunidades étnicas minoritarias y la falta de un buen registro poblacional de cáncer nacional en los diferentes países agravan la situación [13]. En general, países como México, Panamá, Ecuador y Colombia presentan incidencias más bajas que Europa Central y del Este, comparables a la de Asia. En cambio, los países del sur de la región Latino Americana (Uruguay, Argentina y Chile) presentan mayores incidencias reportadas, similares a las de Estados Unidos y Europa [11], posiblemente relacionados a un mayor acceso a salud y a un mayor desarrollo tecnológico, junto con características de menor ruralidad cuando se comparan con otros países de la región.

Las tasas de incidencia y de mortalidad por este cáncer siguen un sostenido incremento desde hace más de 25 años [14]. En Chile, por ejemplo, el incremento de la tasa cruda de incidencia ha sido, en promedio, del orden de 10.7% de la tasa de crecimiento anual compuesto (CAGR). Esto significa un aumento de 28.9 por cada 100,000 mujeres en el año 2000, a 39.2 por cada 100,000 mujeres en el 2003 [15]. De manera similar, en Brasil la tasa cruda de incidencia también ha aumentado desde 22.9 cada 100,000 mujeres en 1988 a 68.2 cada 100,000 mujeres en el 2003 [16].

La tasa de mortalidad en Latino Americana es variable habiendo disminuido en algunos países. Por ejemplo, en Chile la tasa ajustada de mortalidad aumentó desde 1960 hasta mediados de la década de 1980, pero luego entre 1990 y 2010 hubo un punto de inflexión produciéndose un leve descenso [17, 18]. Los cambios demográficos, el envejecimiento de la población y el alza de la incidencia de esta enfermedad son los factores que más impactan en la tasa de mortalidad en Latino América y el Caribe. Por ejemplo, para el 2030 se estima que el número de mujeres sobre 60 años se duplique y la Organización Mundial de la Salud (WHO) proyecta para esa misma fecha que el número de muertes producido por el cáncer de mama suba de 43,208 a 73,542 casos en la región [19].

En Chile, los programas de detección y diagnóstico junto al acceso oportuno a tratamientos han logrado reducir los índices de mortalidad, a pesar de las disparidades socioeconómicas y de los cambios de estilos de vida de la población. Pero la falta de registros poblacionales de cáncer a nivel nacional, hacen difícil el estimar de manera precisa las tasas de mortalidad producida por el cáncer de mama [15]. Sólo existen tres registros poblacionales de cáncer en Chile localizados en la Región de los Ríos y en la Provincia de Bio Bío, ambos en el sur del país y el tercero localizado en la Región de Antofagasta en el norte de Chile. Estos registros evidencian como los índices de incidencia y mortalidad en un país como Chile, aunque representan numéricamente a un porcentaje bajo de la población, varían de acuerdo a su geografía y a diversos contextos ambientales. Por ejemplo, en la región de Antofagasta el cáncer con mayor incidencia en mujeres es el cáncer de piel no melanoma con una tasa de 41,6 por 100.000 mujeres, seguido del cáncer de mama con una tasa de 35,9 por 100.000 mujeres. En cambio, en las regiones De los Ríos y en Bío-Bío el cáncer de mama es la patología con mayor incidencia con una tasa de 40,7 y de 35,3 por 100.000 mujeres, respectivamente [17]. En mortalidad en cambio, en ninguna de estas regiones lidera el cáncer de mama, sino que en el primer lugar aparecen el cáncer de pulmón (Antofagasta) y vesícula y vías biliares (Región de los Ríos y Bío Bío) [20]. Esto demuestra, la importancia y utilidad de implementar registros nacionales de cáncer en los países Latino Americanos, con el fin de establecer estrategias para una detección y diagnóstico oportuno, planificación para el acceso a tratamientos adecuados y prevención de acuerdo a los principales factores de riesgo presentes. En estos momentos en Chile se está trabajando arduamente en mejorar los registros de cáncer buscándose formas realistas para aumentar el muestreo poblacional y así tener mejores estadísticas que puedan ser de utilidad para un mejor diagnóstico y definición de las políticas públicas destinadas al diagnóstico precoz y tratamiento oportuno del cáncer.

Cáncer de mama Triple Negativo: aspectos moleculares y demográficos, impacto en Chile y en Latino América

Siguiendo el trabajo original de Perou, donde se demostró la existencia de subtipos intrínsecos de cáncer de mama definidos en base a perfiles de expresión génica [21], se logró establecer una clasificación de consenso basada en marcadores inmunohistoquímicos. Cada uno de estos

grupos tiene un comportamiento clínico propio, con patrones particulares de respuesta a terapias específicas en algunos casos.

En relación a la expresión de receptores de estrógeno, receptores de progesterona y sobreexpresión de HER2, se identifican cuatro categorías: Luminal A, Luminal B, HER2 amplificado y Triple Negativo, siendo este último aquel que comprende aquellos tumores que no expresan ninguno de los tres marcadores. [22].

Este grupo es heterogéneo, conteniendo subtipos histológicos de especial buen pronóstico tales como el Carcinoma Adenoideo Quístico y variedades de mayor agresividad como el Carcinoma Metaplásico. El subtipo “basal-like” definido por PAM50 es el más representado en la categoría triple negativo, donde más del 90% de los “basal-like” son triple negativos, y al mismo tiempo, “basal-like” es el subtipo más frecuente dentro de los triple negativos [23,24]. Adicionalmente, se ha subdividido a los triple negativos en base a expresión génica, en 4 grupos más, sin que a la fecha esta subclasificación tenga una real utilidad en la práctica clínica [25].

Según distintas publicaciones a nivel mundial entre el 15 al 20% de los tumores invasivos de mama son del grupo triple negativo [26,27,28,29], siendo más común en el grupo de mujeres menores de 40 años. En la literatura norteamericana se observa mayor frecuencia en pacientes de origen afrodescendiente, con prevalencias reportadas de hasta el 39%, siguiendo en frecuencia las mujeres de origen hispánico. Estudios poblacionales basados en registros tales como el California Cancer Registry y el SEER, reportan una prevalencia de 12.5% de enfermedad triple negativa, estando fuertemente asociada a pacientes de edades menor de 40 años y étnicamente a afro-descendencia, además de niveles socioeconómicos bajos y a personas con menor acceso a atención de salud [30,31,32,33].

En América Latina, el cáncer de mama es la principal causa de muerte por tumores en mujeres jóvenes. Cerca del 20% de los casos de cáncer de mama ocurren en este grupo etario, dando cuenta del 20% de las muertes en mujeres menores de 45 años, cifras que prácticamente duplican a las observadas en países desarrollados. La prevalencia reportada de enfermedad triple negativa en América latina, en mujeres jóvenes, oscila entre el 18% y el 35%, con las más altas tasas reportadas en países como México y Perú [34]

En Chile, no existen muchos datos publicados respecto a enfermedad triple negativa. Un estudio retrospectivo en un centro universitario exploró la situación del cáncer de mama en edades extremas (menores de 41 años y mayores de 69), durante un periodo de 16 años. El 12% de los pacientes del registro tenía menos de 41 años, siendo el subtipo más frecuente el Luminal B (43%), seguido por Luminal A (33.2%) y en tercer lugar, la enfermedad Triple Negativa (17.8%) [35]. Información aún no publicada del Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez de Santiago de Chile reporta que en 20 nuevos casos de cáncer de mama triple negativo diagnosticados durante el año 2017, sólo un 20% de las pacientes eran menores de 40 años con una edad promedio de todas las pacientes de 49 años, lo cual muestra una discordancia epidemiológica comparado con los datos conocidos de otras poblaciones de una

misma zona regional. Por otro lado, datos oficiales del Hospital Luis Tisné de Santiago de Chile (hospital de referencia para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama) que fueron revisados para este trabajo, de un total de 285 biopsias realizadas a pacientes con cáncer de mama durante el período comprendido entre Junio 2014 y Mayo 2015, solamente el 8,7% correspondió al subtipo triple negativo lo que muestra una prevalencia bastante menor de este subtipo de cáncer de mama en una muestra representativa de mujeres chilenas con cáncer de mama al compararse con otros grupos de Latino América.

Desafortunadamente, existe una deuda regional en nuestro continente en cuanto a tener un conocimiento real epidemiológico de muchas patologías oncológicas, y en particular de la epidemiología del cáncer de mama triple negativo. No tenemos certeza de la real magnitud del problema, ni de las diferencias entre países y entre regiones dentro de un mismo país, considerando además que la mayoría de los datos publicados sobre cáncer de mama involucran al total de pacientes independiente del subtipo histológico. En el entendido de la historia natural más agresiva del cáncer de mama triple negativo es necesario considerar el reporte de este subtipo de cáncer de mama dentro de los distintos sistemas de salud de Latino América dado que puede tener potenciales implicancias en proyectar políticas sanitarias destinadas a atacar esta enfermedad de una forma más rápida y agresiva en consideración de su alta letalidad y mal pronóstico.

Presentación Clínica e Historia Natural

Comparado con los tumores tipo Luminal A y Luminal B, la variedad o subtipo triple negativo tiende a presentarse con un mayor tamaño, mayor grado histológico y mayor velocidad de crecimiento, de hecho, muchas veces pueden ser pesquisados como “tumores de intervalo” durante los programa de screening. En relación a un posible mayor compromiso ganglionar, no hay hasta ahora una asociación claramente demostrada. Su frecuente presentación metastásica se caracteriza por un mayor compromiso visceral, en particular en el sistema nervioso central y pulmones, con una menor frecuencia de compromiso óseo [36].

Son en general tumores asociados a un peor pronóstico en relación a los tumores luminales, con una sobrevida media a 5 años menor al 80%, comparados con los tumores no triple negativos, donde la sobrevida supera el 90% a 5 años, según datos norteamericanos. Existen limitaciones en la comprensión de la biología subyacente como así falta de agentes terapéuticos específicos para su tratamiento Sus recurrencias son precoces y sistémicas, con un riesgo de letalidad significativamente mayor durante los primeros 5 años desde el diagnóstico. Hasta el 50% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo en estadios no metastásicos recidivarán, y el 37% fallecerá por esta enfermedad durante los primeros 5 años después de la cirugía [37,38]. Lo que sí se ha demostrado es la mayor sobrevida libre de recurrencia en pacientes que han sido sometida a quimioterapia neoadyuvante que lograron

una respuesta patológica completa cuando se comparan con las mujeres que no lograron este objetivo (HR 0,24 (95% CI 0.18-0.33) (39). El uso de platinos en combinación con antraciclinas y taxanos demostró una estadísticamente mayor respuesta patológica completa (53%) comparado con pacientes que no usaron carboplatino (39%) con cáncer de mama triple negativo estadios II y III (40), conducta que al final puede resultar en una mayor esperanza de supervivencia libre de recurrencia e indirectamente supervivencia global de estas pacientes. Este beneficio de usar tratamientos basados en carboplatino muestra aún mejores resultados en respuesta patológica completa en aquellos grupos de pacientes que son portadoras de mutaciones BRCA (41). En presencia de metástasis, la mediana de supervivencia oscila entre los 9 y 12 meses, comparado con los 2 a 4 años observados en otros subtipos de cáncer de mama. [42]

Las pacientes con enfermedad metastásica tienen una supervivencia libre de progresión corta después del fracaso de la quimioterapia de primera línea con una mediana que no sobrepasa los 4 meses, lo que indica la gran necesidad de desarrollar fármacos para tratar el cáncer de mama triple negativo. Actualmente, a excepción de Olaparib para el tratamiento de tumores con mutaciones en la línea germinal BRCA [43], no hay otras terapias dirigidas aprobadas para este grupo, dejando a la quimioterapia citotóxica como pilar del tratamiento sistémico. Por otro lado, tampoco es muy conocida en las distintas poblaciones y regiones de Latino América la real prevalencia de mutaciones BRCA, existiendo resultados dispares en poblaciones de un mismo país y en poblaciones seleccionadas por criterios de riesgo genético [44,45].

Distintas guías de recomendaciones latinoamericanas sobre el manejo de cáncer de mama temprano y metastásico reconocen a la entidad de cáncer de mama triple negativo como una variedad de mayor riesgo, sin embargo, no sugieren el uso de terapias distintas a las ya comúnmente utilizadas para los otros subtipos (excluyendo terapias dirigidas para Luminal HER 2) tales como tratamientos basados en antraciclinas y taxanos. El cáncer de mama triple negativo tiene tasas de respuesta más altas a la quimioterapia neoadyuvante en comparación con otros subtipos de cáncer de mama, lo que se conoce como la paradoja del cáncer de mama triple negativo (46). Las ventajas de la neoadyuvancia incluyen minimizar el tamaño del tumor para permitir la cirugía conservadora de la mama en casos seleccionados, disminuir las opciones de disecciones axilares extensas, transformar en resecable un tumor inoperable y obtener una evaluación in vivo de la sensibilidad del tumor a la quimioterapia disminuyendo además las posibilidades de siembra metastásica. Faltan políticas públicas y guías de manejo en la enfermedad temprana que incluyan los estudios de mutaciones BRCA y el uso de tratamientos basados en dupletas de platino en la neoadyuvancia. En un metaanálisis que incluyó 11.955 pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante de cáncer de mama, la respuesta patológica completa mostró una correlación significativa con la supervivencia libre de enfermedad y con la supervivencia global [39]. Las pacientes que lograron una respuesta patológica completa tuvieron resultados significativamente mejores. La supervivencia libre de eventos con un HR de 0.24 y supervivencia global con un HR de 0.16 indican que la respuesta patológica

completa tiene valor pronóstico en el cáncer de mama triple negativo. El tratamiento sistémico adyuvante más utilizado en Latino América, cuando no se usó neoadyuvancia previamente, incluye la combinación secuencial de quimioterapia basada en combinación de antraciclinas seguida de taxanos. Similar enfrentamiento se da en la enfermedad metastásica, donde al no poder usarse terapias hormonales el abanico de opciones se limita hoy en día a las terapias sistémicas las que incluyen antraciclinas, taxanos, dupletes basados en platino (ejemplo combinación de carboplatino y gemcitabina) y capecitabina, ixabepilona entre otras opciones.

Además de los tratamientos disponibles, considerando el mal pronóstico del cáncer de mama triple negativo y de la gran agresividad de la enfermedad metastásica, sumado al desconocimiento de la real incidencia y prevalencia de la enfermedad triple negativa en nuestras poblaciones, así como la urgente necesidad de nuevas opciones de tratamiento, favorece que crezca el interés en la región de incorporar pacientes en estudios clínicos (47), entregándole a las pacientes la opción de recibir nuevas opciones terapéuticas que potencialmente pueden incidir en un mejor pronóstico y expectativas de sobrevida (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios Clínicos en Desarrollo Para Pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo

Categoría	Detalles del Estudio	Fase	NCT
Inhibidores Checkpoint	Nab-paclitaxel ± atezolizumab (MPDL3280A) en previamente no tratados (<i>IMpassion130</i>)	III	NCT02425891
	Estudio de Pembrolizumab (MK-3475) más quimioterapia versus quimioterapia más placebo para el cáncer de mama triple negativo inoperable localmente recurrente o metastásico no	III	NCT02819518

	tratado previamente (MK-3475-355 / <i>KEYNOTE-355</i>)		
Inhibidores PARP	Talazoparib (BMN 673) monoterapia versus QT elección del médico en Ca de mama metastasico con mutaciones BRCA1/2 (EMBRACA study)	III	NCT01945775
Terapia anti-androgeno	Bicalutamida versus quimioterapia en primera línea de cáncer de mama triple negativo metastásico con receptores androgénicos positivos	III	NCT03055312
Inhibidores de la Via PI3K-AKT-mTOR	Paclitaxel +- AZD5363 en primera línea metastasico (PAKT)	II	NCT02423603
	BYL719 monoterapia en cáncer de mama metastasico (segunda línea)	II	NCT02506556
Anticuerpos Conjugados	Randomizado, sacituzumab govitecan (IMMU-132) versus tratamiento a elección del médico en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico que han recibido al menos 2 líneas de tratamientos previos	III	NCT02574455

Conclusiones:

El cáncer de mama es la primera causa de mortalidad en mujeres en todo el mundo. Dentro de los subtipos clasificados por Perou, el cáncer de mama de tipo triple negativo posee características biológicas que lo convierten en un subtipo de presentación más agresiva, a edades más precoces de presentación y con un altísimo riesgo de mortalidad y o de recurrencias precoces, como al mismo tiempo de alta y precoz falla del tratamiento sistémico en la enfermedad metastásica.

En Israel y Europa el cáncer de mama triple negativo, al igual que el cáncer de ovario, ha sido ampliamente asociada a poblaciones con alta prevalencia de mutaciones de los genes BRCA (BRCA 1 y BRCA 2), situación que puede ser encontrada en distintas poblaciones a nivel mundial en mujeres que son portadoras de estas mutaciones. En Latino América donde la presencia de mutaciones BRCA conocida es muy inferior a la de las otras regiones mencionadas, la prevalencia de cáncer de mama triple negativo oscila entre el 8 al 35% según distintos reportes, pero se desconoce con certeza la prevalencia de este problema, en el contexto de que hay pocos datos reportados sobre los distintos subtipos a nivel país, limitándose la información publicada a reportes de series o experiencias regionales, incluso información presentada en algún evento científico no publicado.

Esta desinformación requiere ser mejorada con el propósito de quizás plantear políticas sanitarias que se enfoquen en la enfermedad triple negativo, el cual si bien es un subtipo de cáncer de mama con características propias tales como su agresividad, presentación mayoritariamente en mujeres jóvenes, alta tasa de metástasis y de mortalidad comparada con los otros subtipos histológicos, convierten a este subtipo en una variedad única y de peor pronóstico.

En enfermedad locoregional la quimioterapia neoadyuvante asociada a una respuesta patológica completa ha demostrado tener impacto en la sobrevida de estas pacientes, por este motivo, esta modalidad muchas veces desechada en Latino América por asuntos prácticos tales como falta de rápido acceso a centros oncológicos pero también a un desconocimiento de la historia natural del cáncer de mama triple negativo y a la inexistencia en algunas zonas de un manejo multidisciplinario del cáncer, debe hacer normar el uso de quimioterapia neoadyuvante, idealmente con combinaciones que contengan carboplatino o cisplatino, en toda mujer de Latino América con cáncer de mama triple negativo no metastásica. Desafortunadamente a la fecha el pronóstico de la enfermedad metastásica es pobre y su opción de control de enfermedad se limita a diversas opciones de quimioterapia paliativa, sin embargo, la posibilidad de incluir estas pacientes en estudios clínicos, incluyendo también a mujeres con enfermedad locoregional, debiese ser altamente recomendable.

Referencias

1. Hiatt, R.A. and J.G. Brody, *Environmental Determinants of Breast Cancer*. Annu Rev Public Health, 2018. **39**: p. 113-133.
2. Kohler, B.A., et al., *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State*. J Natl Cancer Inst, 2015. **107**(6): p. djv048.
3. Hiatt, R.A., et al., *A multilevel model of postmenopausal breast cancer incidence*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. **23**(10): p. 2078-92.
4. Ferlay J, S.I., Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. 2012 [cited 2018 6 April]; Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
5. Smith, B.D., et al., *Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation*. J Clin Oncol, 2009. **27**(17): p. 2758-65.
6. DeSantis, C.E., et al., *Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(6): p. 439-448.
7. Howlader N, N.A., Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD.*, 2016; Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/.
8. Rahib, L., et al., *Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States*. Cancer Res, 2014. **74**(11): p. 2913-21.
9. Lundqvist, A., et al., *Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe-a systematic review and meta-analysis*. Eur J Public Health, 2016. **26**(5): p. 804-813.
10. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012*. Eur J Cancer, 2013. **49**(6): p. 1374-403.
11. Justo, N., et al., *A review of breast cancer care and outcomes in Latin America*. Oncologist, 2013. **18**(3): p. 248-56.
12. Anderson, B.O., et al., *Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007*. Cancer, 2008. **113**(8 Suppl): p. 2221-43
13. Goss, P.E., et al., *Planning cancer control in Latin America and the Caribbean*. Lancet Oncol, 2013. **14**(5): p. 391-436.
14. Lozano-Ascencio, R., et al., *[Breast cancer trends in Latin America and the Caribbean]*. Salud Publica Mex, 2009. **51 Suppl 2**: p. s147-56.
15. MTS, P., *Situación epidemiológica del cáncer de mama en Chile 1994–2003*. Rev Med ClinCondes, 2006. **17**: p. 142–148.

16. Freitas, R., Jr., et al., *Incidence trend for breast cancer among young women in Goiania, Brazil*. Sao Paulo Med J, 2010. **128**(2): p. 81-4.
17. F., L.I.G.N.S.I.E.G.C., *CÁNCER EN CHILE Y EL MUNDO: UNAMIRADA EPIDEMIOLÓGICA, PRESENTE Y FUTURO*. REV. MED. CLIN. CONDES, 2013. **24**(4): p. 531-552.
18. Carioli, G., et al., *Cancer mortality predictions for 2017 in Latin America*. Ann Oncol, 2017. **28**(9): p. 2286-2297.
19. Organization, W.H., *The global burden of disease: 2004 summary tables. October 2008 update*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
20. Chile, M.d.s.d., *primer informe de registro poblacional de cancer en chile. Quinquenio 2003-2007*. UNIDAD DE VIGILANCIA DE ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES Y ESTUDIOS DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA DIVISIÓN PLANIFICACIÓN SANITARIA SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA. 2012, Ministerio de salud de Chile. p. 178.
21. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747–52.
22. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol. 2017 Aug 1;28(8):1700-1712.
23. Cheang, M. C. et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. Oncology 20, 474–482 (2015).
24. Prat, A. et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. Oncology 18, 123–133 (2013).
25. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, Moses HL, Sanders ME, Pietenpol JA. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. PLoS One. 2016 Jun 16;11(6):e0157368
26. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. Ann Oncol. 2012;23(Suppl. 6):8–13.
27. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2010;363:1938–48.
28. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res. 2007;13(15):4429–34.
29. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res. 2007;13(15):4429–34.
30. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA. 2006;295(21):2492.
31. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. Cancer. 2007;109(9):1721–8.

32. Harris LN, Broadwater G, Lin NU, Miron A, Schnitt SJ, Cowan D, et al. Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease: results from CALGB 9342. *Breast Cancer Res.* 2006;8(6):R66.
33. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5). pii: dju055.
34. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, Cazap E, Gomez H, López-Carrillo L, Chávarri-Guerra Y, Murillo R, Barrios C. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *Oncologist.* 2013;18(12):1298-306.
35. Acevedo F, Camus M, Sanchez C. Breast cancer at extreme ages--a comparative analysis in Chile. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(4):1455-61.
36. Bianchini G et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Nov;13(11):674-690
37. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al: Response to neoadjuvant therapy and long- term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26: 1275-1281, 2008
38. 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* 24:1037-1044, 2006.
39. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al: Pathological complete response and long- term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 384: 164-172, 2014
40. B. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):747-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3. Epub 2014 Apr 30
41. A. Hahnen E, Lederer B, Hauke J et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Oct 1;3(10):1378-1385. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1007.
42. Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer-the road to new treatment strategies. *Lancet.* 2017 Jun 17;389(10087):2430-2442.
43. Robson M, Im S., Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation, *NEJM* 377;6 August 10, 2017
44. Sanabria M, Muñoz G. , Vargas C., Análisis de las mutaciones más frecuentes del gen BRCA1 en mujeres con cáncer de mama en Bucaramanga, Colombia. *Revista Biomédica,* Vol 29 Num 1, 2009
45. Arias-Blanco F, Ospino-Durán J, Restrepo-Fernández E., et al. Prevalencia de mutación y de variantes de secuencia para los genes BRCA1 y BRCA2 en una muestra de mujeres colombianas con sospecha de síndrome de cáncer de mama hereditario: serie de casos. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2015. 66. 287. 10.18597/rcog.294. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/0712015-GPC-CaMama-Final-Ly-P-Publicaci%C3%B3n.pdf>

46. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res. 2007;13:2329–34.
47. Rolfo C., Caglevic C., Bretel D., et al. Cancer clinical research in Latin America: current situation and opportunities. Expert opinion from the first ESMO workshop on clinical trials, Lima, 2015. ESMO Open. 2016 Jun 17;1(4):e000055. eCollection 2016.

Conflicto de intereses

Esta publicación no ha sido financiada por la industria ni por ninguna institución. Ninguno de los autores ha recibido pagos de ningún tipo por esta publicación

Dr. Christian Caglevic declara los siguientes conflictos de intereses

•Speaker: MSD, GSK, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Tecnofarma, Roche

•Principal Investigator: MSD, GSK, Bayer, Boehringer Ingelheim, Astellas, Roche, Astra Zeneca, BMS, Novartis

•Advisory and Consulting: MSD, BMS, Bayer, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Tecnofarma

•Sponsored Educational Program: Boehringer Ingelheim, Tecnofarma, BMS, MSD