



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Facultad de Medicina



INSTITUTO NACIONAL MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA N o 4 "LUIS CASTELAZO AYALA"

**ASOCIACIÓN ENTRE EL CARCINOMA DE MAMA CON
INMUNOFENOTIPO TRIPLE-NEGATIVO Y LAS VARIABLES
HISTOPATOLÓGICAS MORFOLÓGICAS DE MAL PRONÓSTICO**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. CYNTHIA GINA MORALES DOMINGUEZ

ASESOR DE TESIS

DR. VÍCTOR ALBERTO OLGUÍN CRUCES



MÉXICO D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Oscar Arturo Martínez Rodríguez

Director General

UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

Director de Educación e Investigación en Salud

UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Víctor Alberto Olgún Cruces

Médico Adscrito al Servicio de Patología

UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

DEDICATORIA

A mi mami y papi gracias por darme la vida y su infinito amor

A mi esposo Enrique por su gran apoyo en todo momento y ser mi aliciente

A Lupita y Pepe por ser unos grandes hermanos

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a Dios por haberme permitido llegar a cumplir mi meta y brindarme la oportunidad de tener a mi lado a una gran familia.

Gracias a mi Mamá por ser el ejemplo a seguir, por brindarme mi educación y siempre contar con su infinito apoyo y amor para culminar con mis estudios.

A mi Papa por siempre ser optimista y creer en mí.

A mis hermanos por ser los mejores y ser parte de mi motivación diaria.

A mi Universidad por la oportunidad de llevar a cabo mi formación académica y profesional, que espero retribuir con creces.

A mis grandes maestros de esta honorable Institución con la cual me siento agradecida por todas sus enseñanzas.

Al Doctor Olguin por su gran ayuda para la elaboración y culminación de mi tesis.

ÍNDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Antecedentes.....	3
Hipótesis.....	9
Justificación.....	9
Objetivos.....	9
Material y métodos.....	10
Resultados.....	11
Discusión.....	12
Conclusiones.....	13
Anexos.....	14
Bibliografía.....	20

RESUMEN

Título

Asociación entre el carcinoma de mama con inmunofenotipo triple-negativo y las variables histopatológicas morfológicas de mal pronóstico.

Antecedentes

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se define como la ausencia de tinción en el receptor de estrógeno, en el receptor de progesterona y HER2/neu. Representa 15% de todos los cánceres de mama, se caracterizan por una historia clínica agresiva. Tienen una supervivencia menor a cinco años, tienden a presentarse como tumores poco diferenciados (grado 3) y en estadios avanzados (III y IV).

Material y Métodos

Se captaron en el servicio de patología de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala” todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con inmunofenotipo molecular triple negativo de septiembre 2009 a noviembre 2013, de quienes se obtuvieron edad, variables histológicas (tipo histológico, variante morfológica, grado histológico, tamaño de tumor, necrosis, invasión vascular, invasión perineural) identificando la presencia o ausencia de carcinoma in situ, metástasis y número de ganglios metastásicos. Se realizó un análisis estadístico con medidas de tendencia central mediante tablas de 2x2 para ver la significancia estadística .

Resultados

Se analizaron 107 casos de cáncer de mama con inmunofenotipo triple negativo. El tipo histológico con mayor frecuencia fue el tipo ductal con 88 casos (82.2%). En base a la variante morfológica se obtuvieron 76.6% casos de carcinoma ductal infiltrante y 67.3% de los casos fueron tumores poco diferenciados.

Conclusiones

En nuestra población se corroboran los hallazgos referidos en la literatura en cuanto a edad promedio de presentación, tipo histológico, variante morfológica más frecuente así como grado de diferenciación, siendo similar el comportamiento de las neoplasias de mama triple negativo en nuestras pacientes, además se aportaron datos estadísticos básicos para nuestra institución.

ABSTRACT

Title

Association between breast cancer with triple-negative immunophenotype and morphological histopathology variables of poor prognosis.

Background

Triple negative cancer breast (TNBC) is defined as the absence of staining in the estrogen receptor, the progesterone receptor and HER2/neu . Represents 15 % of all breast cancers, are characterized by an aggressive clinical history. Have a lower five-year survival, they tend to occur as poorly differentiated tumors (grade 3) in advanced stages (III and IV).

Material and Methods

Were analyzed in the service of Pathology in UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala” all the patients with triple negative immunophenotype during the period from September 2009 to November 2013. Were obtained poor prognostic histopathologic variables (tumor size, histological type , histological grade , lymph node metastasis and vascular invasion). Estadistic analysis was conducted to obtain measures of central tendency, frequency and 2x2 tables were performed to see the statistical significance

Results

Were analyzed 107 cases of breast cancer that had histopathology and immunohistochemistry triple negative from September 2009 to November 2013 and the correlation between histopathological and immunohistochemical variables were analyzed. The most frequent histological type was ductal with 88 cases (82.2 %). Based on the morphological variant 76.6% cases of infiltrating ductal carcinoma were obtained and 67.3% of the cases were poorly differentiated .

Conclusions

Our population results corroborate with the reported in the literature as age average at presentation, histological type, most common morphological variant and degree of differentiation, being similar behavior neoplasms triple negative breast cancer in our patients, and basic statistical data were available for our institution.

ANTECEDENTES

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea clasificada en subgrupos moleculares con diferente pronóstico por su perfil de expresión genética.

A pesar de la existencia de muchos factores pronóstico disponibles, sólo unos cuantos se usan de rutina en la clínica, los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR)-2 (HER-2), que son de importancia central en la toma de decisiones en la terapéutica, en la predicción de la respuesta al tratamiento y en la determinación del patrón de recaída. ^(2,3)

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se define como la ausencia de tinción en el receptor de estrógeno, en el receptor de progesterona y *HER2/neu*. El CMTN es insensible a algunos de los tratamientos más eficaces disponibles para el cáncer de mama, incluyendo la terapia dirigida al *HER2* como el trastuzumab y los tratamientos endocrinos como el tamoxifeno, o los inhibidores de la aromatasa. La quimioterapia citotóxica combinada, administrada en dosis densas o metronómicas, continua siendo el tratamiento estándar en los CMTN en estadio temprano.^[1]

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) representa 15% de todos los cánceres de mama y son más frecuentes en mujeres premenopáusicas afroamericanas. Tiene distintas características moleculares, histológicas y clínicas, que incluyen particularmente el mal pronóstico a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia estándar. Se ha asociado con el llamado cáncer de mama *basal-like* por todas las similitudes que guardan entre sí; sin embargo, no son sinónimos, por lo que siguen haciéndose esfuerzos para poder diferenciarlos con técnicas rutinarias de patología. ^[2]

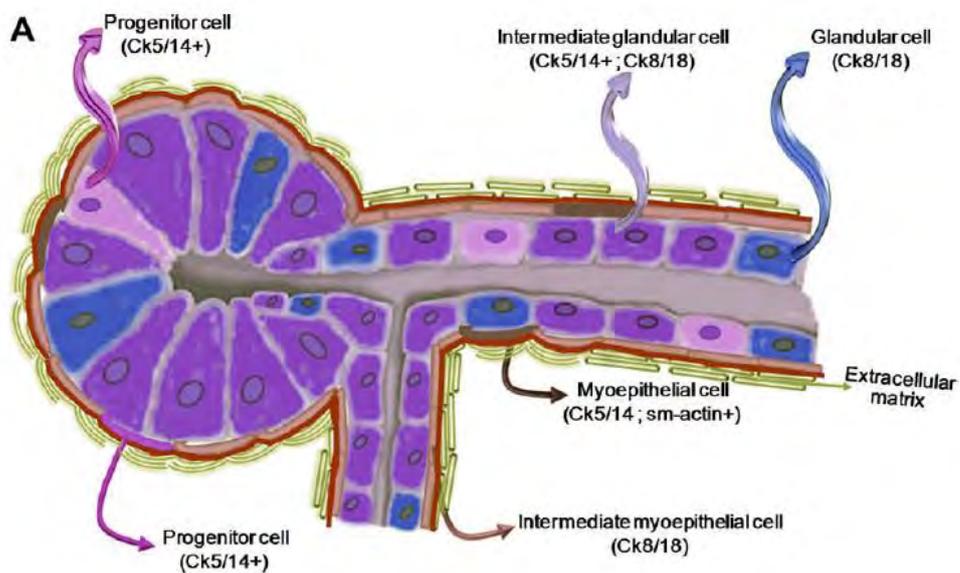
Patogénesis

La mama es una glándula túbulo- alveolar compuesta dentro de un tejido conectivo irregular que se somete a una serie de cambios desde la concepción hasta la senectud.

La estructura de mama normal se compone de un epitelio estratificado delimitada por una membrana basal y dentro en una matriz de las células del estroma, linfático y vasos sanguíneos. En la mama normal, el epitelio estratificado consta de dos poblaciones de células diferentes, epiteliales y mioepiteliales, que pueden ser diferenciados con inmunohistoquímica utilizando anticuerpos contra CK y miosina, respectivamente. Se

ha planteado la hipótesis de que la generación de heterogeneidad celular en las lesiones de mama depende del programa de desarrollo subyacente de la mama normal, y que la heterogeneidad de cáncer de mama podría surgir de la transformación neoplásica ya sea de células epiteliales o mioepiteliales, o incluso a partir de una célula madre que tiene la capacidad de diferenciarse en epitelial o mioepitelial. ⁽²⁸⁾

Un nicho de células madre de mama ha sido descrito en los ductos y las zonas que contienen células progenitoras en lóbulos. Las células derivadas de ductos tenían un mayor potencial proliferativo que los derivados de lóbulos. Otros estudios han identificado células pluripotentes que pueden formar una glándula mamaria entera en modelos de ratón. ⁽²⁹⁾ De lo anterior se derivan dos hipótesis; la primera sugiere que todos los tumores son derivados de una célula madre que con el tiempo adquiere mutaciones que confieren un perfil específico de diferenciación. La segunda teoría postula que cada uno de los cuatro tipos de cáncer de mama deriva de las diferentes células. ⁽³⁰⁾ . La figura 1 muestra un diagrama de un modelo de células progenitoras de epitelio de mama humana.



De la evidencia indicada, se podría argumentar que todos los subtipos de cáncer de mama derivan del mismo tipo de células, pero la transformación neoplásica puede ocurrir en diferentes puntos de la maduración. Por otro lado, la transformación puede ocurrir en las células basales inmaduras y estas células tumorales adquirirían características de las células luminales o permanecerían indiferenciadas. ⁽³¹⁾

Clasificación molecular del cáncer de mama

Se demostró que los análisis de expresión genética tienen el potencial de capturar la heterogeneidad de la enfermedad. Así se diferenció al cáncer de mama en subclases sólo con base en las diferencias observadas en dicho perfil y se demostró que la expresión de ER y HER-2 representa dos determinantes mayores de subgrupos moleculares del cáncer de mama.⁽⁴⁾

Considerando que las mamas consisten en dos capas celulares que pueden diferenciarse por la expresión de algunos marcadores celulares: una epitelial luminal bien diferenciada interna, y otra externa, a lo largo de la membrana basal,⁽⁵⁾ se inició el establecimiento de un sistema de clasificación de cáncer de mama distinguiendo cinco subgrupos moleculares usando agrupaciones jerárquicas no supervisadas.⁽²⁾

Dos subtipos que son ER positivos:

- luminal A y luminal B que expresan citoqueratinas (CKs) de bajo peso molecular incluyendo CK7, CK8, CK18, y CK19 e integrina alfa-6 MUC1, BCL2, ER, PR, GATA3, y moléculas de adhesión de células epiteliales, y que por tanto, podrían originarse de una célula precursor luminal más diferenciada.

Y otros tres, caracterizados por tener una expresión baja de ER:

- cáncer de mama *basal-like* (BCBL) caracterizados por tener una expresión baja de ER caracterizado por la falta de expresión de ER, PR, HER-2 y por la presencia de células mioepiteliales que expresan citoqueratinas basales como CK5/6, CK14, CK17, vimentina, p-caderina, aB cristalina, caveolinas 1 y 2, EGFR, y un alto índice de proliferación,⁽⁵⁾

- cáncer de mama “erbB2-like/HER-2-like” que muestra expresión aumentada de genes asociados con el erbB2

- cáncer de mama *normal-like* (BCNL) porque comparte características del tejido mamario normal. Aunque más bien, parece ser sólo un artefacto por tener un porcentaje de “contaminación alta” de tejido mamario normal en el espécimen.

El término cáncer de mama *basal-like* radica en el parecido del patrón de expresión al observado entre las células normales basales/mioepiteliales de la mama por lo que se ha dicho que el cáncer de mama *basal-like* nace de dicha capa externa. O quizá se originen de células madre precursoras de células mioepiteliales basales.⁽⁷⁾ Esta clasificación no solo es importante por las características moleculares, sino también

porque los subtipos pueden pronosticar el comportamiento clínico de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total.⁽²⁾

Asociación entre triple negativo y *basal like*

Los cánceres de mama *basal-like* (BCBL) representan 15 a 20% de todos los cánceres de mama.^(8,9) Muchos piensan que los términos BCBL y cáncer de mama triple negativo (BCTN) son sinónimos por las similitudes que guardan entre sí, pero no todos los cánceres de mama *basal-like* son triple negativo, ni tampoco, todos los triple negativo consisten en el subtipo biológico *basal-like*.^(2,10-13) Por ejemplo, de 15 a 45% de los cánceres de mama *basal like* han expresado ER2,⁽¹⁴⁾ y 14% expresan HER-2,⁽¹⁵⁾ de 16 a 44% de los cánceres de mama triple negativo son negativos para todos los marcadores basales^(15,16), 7.3% de los cánceres de mama no triple negativo los expresan,⁽¹⁷⁾ y 71% de los cánceres de mama triple negativo son positivos para al menos un marcador basal,⁽¹⁸⁾ y la expresión de EGFR puede encontrarse en 57% de los cánceres de mama *basal-like* pero solo en 8% de los cánceres de mama no *basal-like*.⁽¹⁹⁾ Además, se demostró que los subtipos moleculares no son el reflejo de estos parámetros clínicos, lo que le da más peso al argumento de que el cáncer de mama *basal-like* y el triple negativo no son mutuamente excluyentes.⁽²⁰⁾ Por ello, debemos ser consistentes en el uso del término triple negativo, y sólo usar el término *basal-like* cuando se refiere a estudios que lo definieron sobre la base de tinciones positivas a citoqueratinas basales. Si bien se pueden identificar usando la expresión del perfil genético por análisis de datos de microarreglos tisulares (TMAs) y categorizarlos por inmunohistoquímica, no hay un método clínico validado para detectarlo. Lo ideal sería, sin embargo, que se hiciera por TMAs, pero es una tecnología no disponible de manera rutinaria, y la definición de los grupos varía de acuerdo con los genes escogidos para definir estos tumores, por lo que se sigue buscando una definición más precisa del cáncer de mama *basal-like* que sea accesible a la práctica clínica diaria por métodos de inmunohistoquímica de rutina.

Características patológicas

Independientemente de cómo se defina a los cánceres de mama *basal-like*, la descripción morfológica de este subtipo de cáncer es consistente: de alto grado, ductal grande, ocasionalmente metaplásico, atípico, de tipo medular o adenoideo quístico.⁽²²⁻²⁵⁾ Característicamente tienen una cuenta mitótica alta, escaso contenido estromal,

muestran necrosis central, un borde de invasión agresivo, células apoptóticas y respuesta estromal linfocítica notable.^(22,23)

Características clínicas

Los cánceres de mama triple negativo se caracterizan por una historia clínica agresiva. Varias series histológicas de este grupo reportan datos de mal pronóstico clínico, inclusive comparado con pacientes con cáncer HER-2 positivo.⁽²²⁾ Tienen una supervivencia menor a cinco años (77% comparados con 93% de otros tipos de cáncer). Tienen a presentarse como tumores poco diferenciados (grado 3) en estadios avanzados (III y IV) –16 veces más la posibilidad de ser cáncer de mama triple negativo que aquellas con estadios tempranos– y aún entre las etapas tempranas con alto grado –31 veces más probabilidad de ser cáncer de mama triple negativo que con grados 1 y 2. También tienden a ser más jóvenes que sus contrapartes.⁽²³⁾

El cáncer de mama *basal-like* tuvo cinco veces la posibilidad de afectar a menores de 40 años comparada con los tumores luminal A y 63% de los cánceres de mama triple negativo fueron diagnosticados antes de los 60 años comparados con menos de la mitad entre los otros tipos de tumor.⁽²⁵⁾ Hay mayor incidencia de cáncer de mama triple negativo en mujeres afroamericanas con predominio de premenopáusicas, y entre premenopausicas de descendencia afroamericana. Lo que no se sabe es si está relacionada con factores genéticos de la línea germinal, con factores ambientales, o con la combinación de ambos.⁽²⁶⁾

Pronóstico

El mal pronóstico asociado con el cáncer de mama triple negativo se reconoció uniformemente examinando el resultado por los subtipos intrínsecos, particularmente comparándolos con las clases de buen pronóstico como los luminal A.⁽⁹⁾ Interesantemente, los perfiles de pronóstico clásicos aplicados al grupo de cánceres de mama *basal-like* dieron uniformemente un mal pronóstico a pesar de variaciones significativas en la metodología y de un pequeño traslape de genes individuales.⁽¹⁰⁾

Patrones de recurrencia

Los riesgos de muerte y recurrencia a distancia son mayores entre mujeres con cánceres de mama triple negativo y la forma de desarrollar la recurrencia es diferente.

Los cánceres de mama triple negativo presentaron recurrencia durante los tres primeros años y declinaba rápidamente después, en cambio, los cánceres de mama no

triple negativo tenían una tasa de recurrencia consistente durante todo el periodo de seguimiento.⁽¹⁰⁾ Además, tuvieron mayor incidencia de metástasis viscerales y de tejidos blandos que óseas, alta tasa de metástasis a cerebro y a pulmón, alta tasa de recurrencia local, y una edad menor. La correlación entre el tamaño del tumor y el número de ganglios positivos fue débil comparado con los que no expresan CK5/6, lo que sugiere que estos tumores pueden poseer un mecanismo diferente de diseminación metastásica.⁽¹¹⁾

Tratamiento actual

No hay un régimen sistémico recomendado y hay poca información en qué basarse para la selección del tratamiento. Hay algunas características inherentes a los cánceres de mama *basal-like* que se han asociado consistentemente con respuestas clínicas y patológicas a la quimioterapia neoadyuvante en general como ER negativo y expresión elevada de Ki-67.⁽²⁷⁾

HIPÓTESIS.

¿Cuál es la asociación entre las variables histológicas de mal pronóstico y el inmunofenotipo triple negativo en el carcinoma mamario?

JUSTIFICACIÓN

En la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala” se cuenta con resultados del estudio histopatológico y de inmunohistoquímica en casos de cáncer de mama del mes de septiembre de 2009 a noviembre del año 2013, se analizó la asociación entre las variables histopatológicas y los resultados inmunohistoquímicos con fin de verificar si en nuestra población se corroboran los hallazgos referidos en la literatura, o si el comportamiento de las neoplasias de mama triple negativo es diferente en nuestras pacientes, además de aportar datos estadísticos básicos para nuestra institución ya que se sabe que el cancer de mama triple negativo es insensible a algunos de los tratamientos más eficaces disponibles para el cáncer de mama y tiene mal pronóstico a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia estándar.

OBJETIVOS DEL TRABAJO

GENERALES

Establecer la asociación entre las variables histológicas de mal pronóstico y el inmunofenotipo triple negativo en el carcinomas de mama.

Conocer las características histopatológicas de los pacientes diagnosticados con carcinoma de mama triple negativo en el servicio de patología de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”

Conocer el comportamiento clínico de las pacientes diagnosticadas con carcinoma mamario triple-negativo comparándolo con el resto de la población.

ESPECÍFICOS

Conocer el número de pacientes con diagnóstico carcinoma mamario triple negativo, sus características clínicas en el servicio de patología de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala” durante el periodo de septiembre de 2009 a noviembre de 2013

Comparar las pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario triple-negativo con el resto de la población en el servicio de patología de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala" durante el periodo de septiembre de 2009 a noviembre 2013

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron en el servicio de patología de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala" todas las pacientes con cáncer de mama con inmunofenotipo molecular triple negativo del septiembre 2009 a noviembre 2013, de las cuales se recabaron 107 casos que presentaron receptores de estrógeno negativo, receptores de progesterona negativo y Her2 Neu negativo. Posteriormente se recabaron las variables de mal pronóstico : edad, tipo histológico , variante morfológica, grado histológico, tamaño de tumor, necrosis, invasión vascular, perineural, carcinoma in situ, metástasis, y número de ganglios metastásicos. Se realizó análisis estadístico obteniendo medidas de tendencia central, frecuencias y se realizaron tablas de 2x2 para ver la significancia estadística ($p < 0.05$).

Tipo de estudio : Observacional, retrospectivo transversal y descriptivo.

Variables de estudio

VARIABLE INDEPENDIENTE:

- CARCINOMA DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.

VARIABLES DEPENDIENTES:

- VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS DE MAL PRONÓSTICO

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

Carcinoma con inmunofenotipo triple negativo: se define como la ausencia de tinción en el receptor de estrógeno, en el receptor de progesterona y *HER2/neu*

Variables histopatológicas de mal pronóstico: tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, metástasis ganglionares e invasión vascular.

RESULTADOS

En la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala" se analizaron 107 casos de cáncer de mama que contaban con estudio histopatológico y de Inmunohistoquímica catalogados como triple negativo del mes de septiembre de 2009 a noviembre del año 2013 y se analizaron la asociación entre las variables histopatológicas y los resultados inmunohistoquímicos. Teniendo así que de los 107 casos diagnosticados como cáncer de mama triple negativo, 42 fueron obtenidos por mastectomía, 33 se les realizó cuadrantectomía, 2 resección amplia y 30 fueron obtenidos por biopsia (Ver tabla 1) . De acuerdo al tipo histológico observado en los carcinomas de mama triple negativo la mayoría fue de tipo ductal (Ver Gráfica 1). En base a la variante morfológica obtenida se obtuvieron 82 casos de carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico que correspondieron al 76.6% de los casos, seguidos del carcinoma lobular invasor de tipo pleomórfico y de tipo clásico que correspondió al 8.4% y 5.6% de los casos respectivamente (Ver tabla 2). En cuanto al grado histológico del total de casos analizados en 99 casos se obtuvo el grado de diferenciación, en los cuales el 67.3% de los casos fue poco diferenciado, solo 1 caso fue bien diferenciado y 8 casos no se obtuvo la gradificación histológica por ser neoplasias lobulares, neoplasias ductales con patrón específico o por ser muestras tomadas por trucut (Ver Gráfica 2). En base a la presencia de necrosis se obtiene ausente en 70 casos y presente en 37 casos. Así mismo en cuanto a la invasión vascular se obtuvieron 62 casos con ausencia de invasión vascular. En base a la invasión perineural se obtuvieron 103 casos con ausencia de invasión perineural y 4 casos con presencia de invasión perineural. De los 107 casos detectados 88 no presentaron carcinoma in situ y 19 presentaron carcinoma in situ presente (Ver Gráfica 3). La edad promedio con mayor prevalencia fue en el rango de 51 a 55 años con un 14.95% seguido de rango de 46-50 años con 14.02% y en tercer lugar de 56-60 años con un promedio de 13.08%. De los 107 casos analizados el tamaño de tumor con mayor porcentaje de frecuencia fue de 15-20 mm con 27.1% y en segundo lugar los tumores que midieron de 10 a 14 mm (Ver tabla 3). Se obtuvieron 74 casos con ausencia de ganglios metastásicos y un caso con 55 ganglios con presencia de metástasis (Ver Tabla 4).

DISCUSIÓN.

El cáncer de mama es heterogéneo en su morfología, curso clínico y respuesta al tratamiento, puede ser debido a diferencias en la población de células diana subyacente y / o resultado de diferentes combinaciones de mutaciones en células madre de mama normales o de células progenitoras comprometidas ⁽¹⁾

En la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala” se analizaron 107 casos de cáncer de mama que contaban con estudio histopatológico y de Inmunohistoquímica catalogados como triple negativo del mes de septiembre de 2009 a noviembre del año 2013; teniendo así que de los 107 casos diagnosticados como cáncer de mama triple negativo, 39.8% fueron obtenidos por mastectomía, 30.8% por cuadrantectomía, 28% fueron obtenidos por biopsia y 1.9 % con resección amplia.

La edad promedio fue en el rango de 51 a 55 años, comparativamente a una edad mayor que los resultados obtenidos por Chandrika et al. ⁽¹⁾ donde la edad promedio fue de 46 años, que se correlaciona con los resultados que se obtuvieron por Dent et al 2007, Rakha et al. , Reis Filho et al. , y Thike et al.

El tipo histológico más frecuente fue de tipo Ductal con un 82.2 %. En segundo lugar el tipo lobulillar con 13.1% y en tercer lugar tipo mixto con 4.7%. En base a la variante morfológica se obtuvieron 76.6% casos de carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico similar a los resultados obtenidos por Chandrika et al. ⁽¹⁾ con un 88% de frecuencia. Según el grado histológico del total de casos el 67.3% de los casos fue poco diferenciado, teniendo como comparativo una incidencia de 76% en estudios realizados por Thike et al. La necrosis estuvo presente en un 34.6 % muy por debajo de lo encontrado en diferentes revisiones que llega a ser de hasta un 56% , debido a que los patólogos del hospital no reportan de manera homogénea la necrosis tumoral; la invasión vascular estuvo presente en un 42.1%, la invasión perineural solo en un 3.7%. Se obtuvo una menor incidencia de carcinoma in situ, siendo ésta de 17.8% vs 42% reportado por Chandrika et al. ⁽¹⁾

El 69.1% carecía de ganglios metastasicos similar porcentaje en estudios realizados por Rakha et al.⁽¹⁵⁾, Reis Filho et al.⁽²⁴⁾ con 74% de ausencia de metástasis.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grado histológico y las variantes de mal pronóstico así como el inmunofenotipo triple negativo y el grado histológico.

Al realizar el análisis multivariado con las diferentes variables con chi-cuadrada no se encontró significancia estadística.

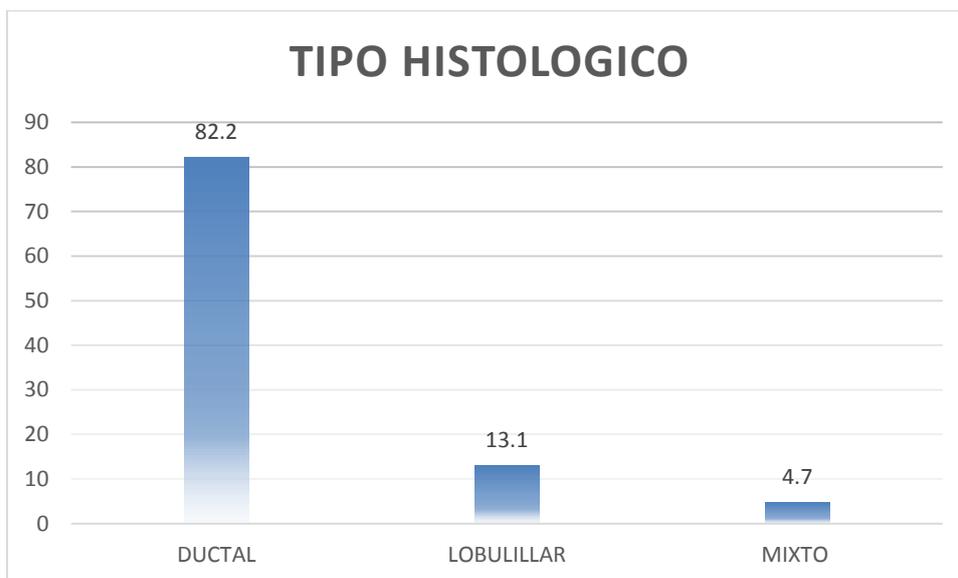
CONCLUSIONES

- El término triple negativo cáncer de mama abarca un grupo heterogéneo de tumores que poseen características patológicas y clínicas distintivas.
- En el presente estudio el 75.6% del cáncer de mama triple negativo son carcinomas de tipo ductal infiltrante sin patrón específico, nueve casos de carcinomas pleomórficos y solo un caso de carcinoma medular lo que sugiere que la triple negatividad puede ocurrir en todos los subtipos histológicos de cáncer de mama.
- La edad media de presentación fue de 54.8 años
- El 67.3% de los casos fue carcinoma de mama poco diferenciado similar a lo encontrado en la literatura, 57 casos de los tumores media entre 1 a 2 cm.
- La necrosis estuvo presente en un 34.6 % muy por debajo de lo encontrado en diferentes revisiones debido a que los patólogos del hospital no reportan de manera homogénea la necrosis tumoral
- La invasión vascular estuvo presente en un 42.1%, la invasión perineural solo en un 3.7%. Se obtuvo una menor incidencia de carcinoma in situ, siendo ésta de 17.8. El 69.1% carecía de ganglios metastásicos similar porcentaje en estudios realizados por Rakha et al.⁽¹⁵⁾ , Reis Filho et al.⁽²⁴⁾ con 74% de ausencia de metástasis. La necrosis fue un importante factor morfológico en el cáncer de mama triple negativo.
- Se correlaciono las variables histopatológicas y los resultados inmunohistoquímicos verificando que en nuestra población se corroboran los hallazgos referidos en la literatura en cuanto a edad promedio de presentación, tipo histológico, variante morfológica más frecuente así como grado de diferenciación siendo similar el comportamiento de las neoplasias de mama triple negativo en nuestras pacientes, además se aportan datos estadísticos básicos para nuestra institución.

ANEXOS

MUESTRA	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
BIOPSIA	30	28	28
RESECCION	2	1.9	29.9
CUADRANTECTOMIA	33	30.8	60.7
MASTECTOMIA	42	39.3	100
Total	107	100	

Tabla 1. Tipo de procedimiento quirúrgico



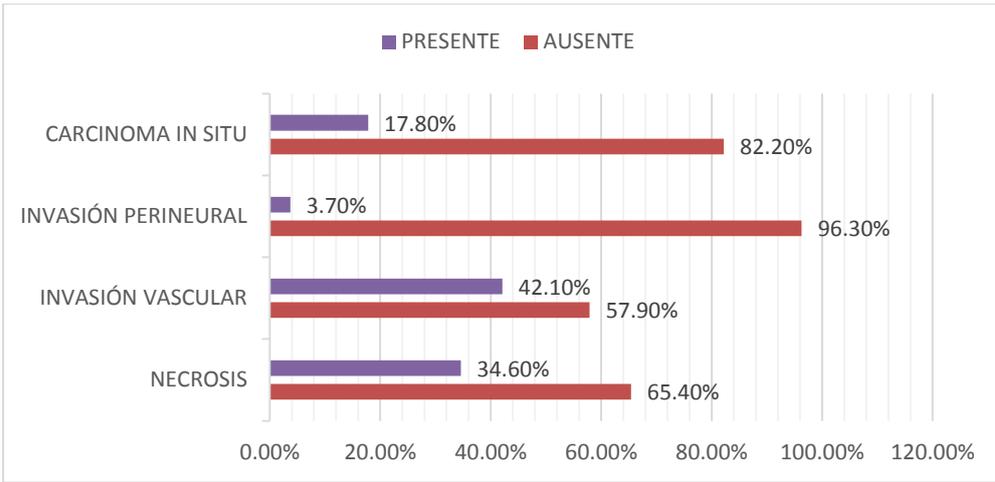
Gráfica 1. Tipo Histológico de Carcinoma triple negativo

VARIANTE	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
Clásico	6	5.6	5.6	5.6
Medular	1	0.9	0.9	6.5
Metaplasico	1	0.9	0.9	7.5
Micropapilar	1	0.9	0.9	8.4
NOS	82	76.6	76.6	85
NOS, clásico	4	3.7	3.7	88.8
NOS, micropapilar	1	0.9	0.9	89.7
NOS, pleomorfo	1	0.9	0.9	90.7
Papilar	1	0.9	0.9	91.6
Pleomórfico	9	8.4	8.4	100
TOTAL	107	100	100	

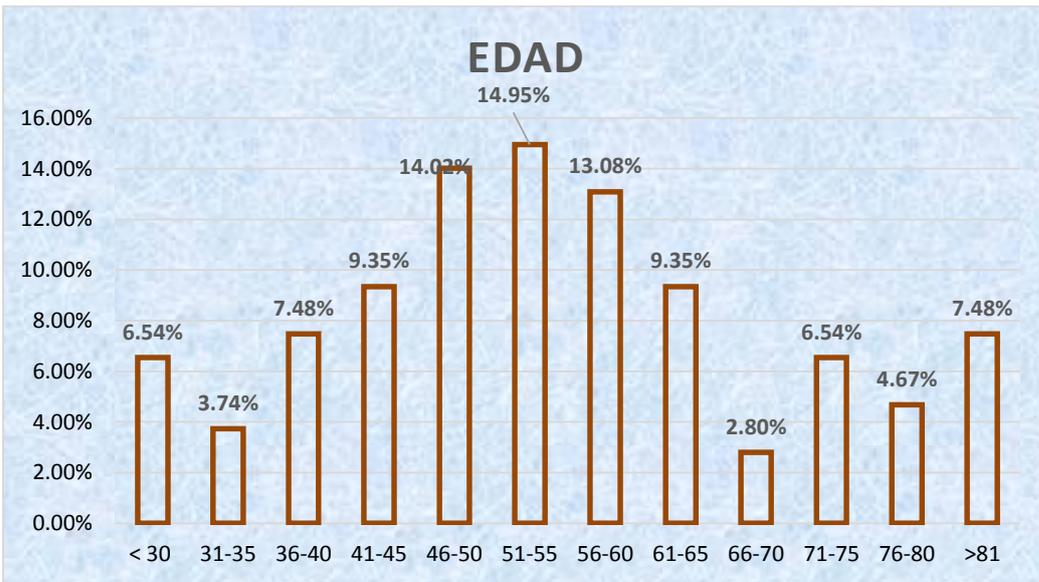
Tabla 2. Variante morfológica



Gráfica 2: Grado histológico



Gráfica 3. Variantes morfológicas



Gráfica 4. Distribución por edad

TAMAÑO (mm)	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
≤ 9 mm	3	2.80%	2.80%
10-14 mm	28	26.17%	28.97%
15-20 mm	29	27.10%	56.07%
21-25 mm	12	11.21%	67.29%
26-30 mm	11	10.28%	77.57%
31-35 mm	6	5.61%	83.18%
36-40 mm	7	6.54%	89.72%
41-45 mm	1	0.93%	90.65%
≥ 46 mm	10	9.35%	100.00%
TOTAL	107	100%	

Tabla 3. Tamaño de tumor

Ganglios Metástasis	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
0	74	69.16%	69.16%
1	8	7.48%	76.64%
2	8	7.48%	84.11%
4	2	1.87%	85.98%
5	4	3.74%	89.72%
7	1	0.93%	90.65%
9	1	0.93%	91.59%
12	1	0.93%	92.52%
13	2	1.87%	94.39%
14	1	0.93%	95.33%
16	2	1.87%	97.20%
17	1	0.93%	98.13%
18	1	0.93%	99.07%
55	1	0.93%	100.00%
TOTAL	107	100%	

Tabla 4. Número de ganglios con metástasis

Formato para captura de datos:

NOMBRE	AFIL	EDAD	FOLIO	RE%	REX	RP%	RPX	CER-BB2X	CISH
--------	------	------	-------	-----	-----	-----	-----	----------	------

BIOPSIA	RESECCION	CUADRANTECTOMÍA	MASTECTOMÍA	CLASIFICACIÓN MOLECULAR	TIPO HISTOLÓGICO EN INFILTRANTE
---------	-----------	-----------------	-------------	-------------------------	---------------------------------

VARIANTE MORFOLÓGICA INFILTRANTE	GRADO HISTOLÓGICO INFILTRANTE	SBR INFILTRANTE Y APLICA DEPENDIENDO EL TIPO HISTOLÓGICO
----------------------------------	-------------------------------	--

TAMAÑO DEL TUMOR MM	NECROSIS	INVASIÓN VASCULAR	INVASIÓN PERINEURAL
---------------------	----------	-------------------	---------------------

INTRADUCTAL	COMPONENTE IN SITU	VAN NUYS	LIMITES QUIRÚRGICOS CON TUMOR
-------------	--------------------	----------	-------------------------------

MICROCALCIFICACIONES	GANGLIO CENTINELA	GANGLIOS POSITIVOS	GANGLIOS CON RUPTURA CAPSULAR
----------------------	-------------------	--------------------	-------------------------------



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606
HOSPITAL DE GINECÓ OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA 02/10/2012

DR. VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ASOCIACION ENTRE EL CARCINOMA DE MAMA CON INMUNOFENOTIPO TRIPLE-NEGATIVO Y LAS VARIABLES HISTOPATOLOGICAS MORFOLOGICAS DE MAL PRONÓSTICO.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3606-27

ATENTAMENTE

DR. OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

BIBLIOGRAFIA

1. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, et al. Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopause hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1152-1161.
2. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-10874.
3. Seal MD, Chia SK. What is the difference between triplenegative and basal breast cancers? *Cancer J* 2010;16:12- 16.
4. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747.
5. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology* 2009;41:40-47.
6. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160-1167.
7. Gluzi O, Gottschalk N, Pusztai L, Harbeck N. Triple-negative breast cancer-current status and future directions. Review. *Ann Oncol* 2009;20:1913-1927.
8. Millikan RC, Newman B, Tse C-K, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:123-139.
9. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006;295:2492-2502.
10. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among geneexpression- based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:560-569.
11. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367- 5374.
12. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-5685.
13. Calza S, Hall P, Auer G, et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res* 2006;8: R34.

14. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that over expresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
15. Rakha E, El-Sayed M, Green A, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109:25-32.
16. Tischkowitz M, Brunet J-S, Begin L, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:134.
17. Tan D, Marchio' C, Jones R, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:27-44.
18. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, et al. Triplenegative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res* 2009;15:2302.
19. Korsching E, Packeisen J, Agelopoulos K, et al. Cytogenetic alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrating a new model of breast differentiation into cytogenetic pathways of breast carcinogenesis. *Lab Invest* 2002;82:1525.
20. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009;27:1160-1167.
21. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:5367- 5374.
22. Fulford L, Easton D, Reis-Filho J, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006;49:22-34.
23. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11:5175-5180.
24. Reis-Filho J, Milanezi F, Steele D, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 2006;49:10-21.
25. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L, et al. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J Pathol* 2005;207:260-268.

26. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2005;19:264.
27. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa T, et al. Myoepithelial differentiation in highgrade invasive ductal carcinomas with large central acellular zones. *Hum Pathol* 1999;30:1134-1139.
28. Baur KR, Brown M, Cres RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)- negative, and HER 2- negative invasive breast cancer, the so called triple negative phenotype: a population based study from California cancer registry. *Cancer* 2007; 109(9):1721-8
29. Chandrika Rao, Jayaprakash Shetty, Kishan Prasad HL. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013 Jul, Vol-7
30. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. t1n0 triple negative breast cancer: risk of recurrence and adjuvant chemotherapy. *Breast J* 2009; 15 (5): 454-60
31. Heitz F, Harter P, Lueck HJ, et al. Triple –negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *Eur J Cancer*.