



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

Obesidad, falta de lactancia materna y postmenopausia como factores de riesgo determinantes para la presentación de cáncer de mama triple negativo.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA**

P R E S E N T A:

DRA. NAYANSI CABRERA GARCIA

**ASESOR DE TESIS:
DR. MARIO ALBERTO MENDEZ MARTINEZ**

MEXICO D.F

FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. ELIZABETH CAJUSTE BONTEMPS
COORDINADOR DE GINECOOBSTETRCIA

DR. DIONISIO PARRA ROLDAN
JEFE DE GINECOLOGIA

DR. JUAN RAMON CARPIO SOLIS
JEFE DE OBSTETRICIA

DRA. NORMA ANGELICA ANTUNEZ RAMIREZ
TITULAR DEL CURSO

DR MARIO ALBERTO MENDEZ MARTINEZ
ASESOR DE TESIS

DR. RENE GARCIA SANCHEZ
JEFE DE ENSEÑANZA

DR. ARMANDO PEREZ SOLARES
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DRA. NAYANSI CABRERA GARCIA
AUTORA

AGRADECIMIENTOS.

A la vida, por permitirme la oportunidad de crecer profesional y emocionalmente, en una de las especialidades médicas más nobles

A mis padres y a mi hermana, por el apoyo incondicional, su comprensión, su amor y su paciencia, por todas las noches de desvelo, por todas las oportunidades que me han brindado.

A mis profesores, por la paciencia, así como todas sus enseñanzas en el ámbito médico, así como sus enseñanzas de vida, porque compartir su experiencia conmigo ha sido un regalo invaluable.

A mis compañeros, por compartir y entender mejor que nadie todas las experiencias tristes, alegres, todas las responsabilidades y por su apoyo en momentos difíciles, por su humanismo.

CONTENIDO

INTRODUCCION.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
JUSTIFICACION	2
HIPÓTESIS.....	2
OBJETIVOS.....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
METODOLOGÍA.....	8
RESULTADOS	11
DISCUSION DE RESULTADOS.....	14
CONCLUSIÓN.	15
BIBLIOGRAFIA	16

INTRODUCCION

En el HRGIZ a raíz del incremento en detección de casos nuevos de cáncer de mama que se han suscitado en los últimos 4 años, se han tomado diversas estrategias tanto clínicas como radiológicas para el diagnóstico temprano, así como para el pronóstico con el análisis de triple marcador y seguimiento estricto con estudios de extensión. Estas medidas se han aplicado a fin de disminuir el diagnóstico en estadios avanzados y de brindar tratamiento de mayor efectividad de acuerdo a la individualización de subgrupos moleculares con diferente pronóstico por su perfil de expresión genética con apoyo de inmunohistoquímica.

De acuerdo a lo ya mencionado llama la atención la asociación de factores de riesgo con los subgrupos moleculares de cáncer de mama, y en caso de establecerse dicha asociación, denotar la diferencia de presentación de los mismos en paciente con patología mamaria benigna, y de esta forma determinar un preámbulo para la detección más temprana y acuciosa de los mismos.

En este estudio se realiza un análisis comparativo de los factores de riesgo que presentan pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, particularmente como son la obesidad, la lactancia y la postmenopausia con resultado de inmunohistoquímica triple negativo y aquellas que presentan patología mamaria benigna dentro de la población de la consulta de clínica de mama del Hospital General I. Zaragoza del año 2013 a 2015.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a lo referido en la bibliografía, la Obesidad, falta de lactancia materna y postmenopausia se encuentran dentro de los factores más de riesgo más frecuentemente asociados a la presentación de cáncer de mama triple negativo, lo cual se evaluará en pacientes atendidas en clínica de mama con el diagnóstico histopatológico de cáncer de mama triple negativo en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, en comparación con la presentación de estos mismos factores de manera aislada o conjunta en pacientes con patología benigna de mama.

JUSTIFICACION

El cáncer de mama en su variante de acuerdo a inmunohistoquímica triple negativo, constituye de los de peor pronóstico por la limitada opción terapéutica que es posible ofrecerles, por lo anterior es necesario identificar a la población con alto riesgo de presentar dicha patología. Se ha encontrado como factores de riesgo principales, la obesidad, la falta de lactancia materna y postmenopausia, por lo que la asociación de estos nos permitirá sospechar de manera temprana esta patología.

HIPÓTESIS.

La obesidad, la falta de lactancia materna y la postmenopausia, se encuentran asociados principalmente en los pacientes con cáncer de mama con marcadores hormonales triple negativo, a diferencia de la presentación aislada de alguno de estos tres factores ya mencionados, en patología benigna mamaria.

OBJETIVOS

Identificar la presentación de obesidad, postmenopausia y falta de lactancia materna, como factores de riesgo conjuntos en pacientes con cáncer de mama triple negativo en comparación con su presentación aislada en las pacientes con patología mamaria benigna.

MARCO TEORICO

CANCER DE MAMA

Es una enfermedad compleja, heterogénea y multifactorial en la cual intervienen tanto factores genéticos como no genéticos

EPIDEMIOLOGIA CANCER DE MAMA.

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año. Es el tumor maligno más frecuente en la mujer en los países industrializados, hasta en un 32%. De los casos de cáncer de mama el 99% se presenta en mujeres y 1-2 % en varones, 0.09% se manifiesta antes de los 20 años, 1.8% antes de los 30 años y 75% después de los 40.

En México, el cáncer de mama en el año 2008, reporta una incidencia de 13, 939 casos y una mortalidad de 5, 217. En 2011, la incidencia más alta de neoplasias mamarias entre las mujeres de 20 años y más, se ubica en la población de 60 a 64 años de edad (61 casos nuevos por cada 100 mil mujeres), seguida de las mujeres de 50 a 59 años (51 casos por cada 100 mil) y en las de 45 a 49 años (45 casos nuevos). Entre las mujeres de 30 a 39 años, la tasa observada de mortalidad para 2011 es de 4.46 por cada 100 mil mujeres de ese grupo de edad, ésta se triplica para la población de 40 a 49 años (14.51 de cada 100 mil), y alcanza 26.71 entre las de 50 a 59 años; la tasa más alta se ubica en la población adulta mayor de 80 años y más (65.53 casos de cada 100 mil mujeres) .

FACTORES DE RIESGO :

Riesgo biológicos:

- Sexo femenino
- Envejecimiento, a mayor edad mayor riesgo
- Historia personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas.
- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar in situ por biopsia.
- Vida menstrual de más de 40 años (menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años),
- Densidad mamaria

- ▣ Ser portador conocido de los genes BRCA1 o BRCA2

latrogénicos o ambientales:

- ▣ Exposición a radiaciones ionizantes principalmente durante el desarrollo o crecimiento (in útero, en la adolescencia)
- ▣ Tratamiento con radioterapia en tórax

Factores de riesgo relacionados con la historia reproductiva:

- ▣ Nuligesta
- ▣ Primer embarazo a término después de los 30 años de edad
- ▣ Terapia hormonal en la peri o postmenopausia por más de cinco años. Las mujeres candidatas a recibir esta terapia deberán tener una evaluación clínica completa y ser informadas sobre el riesgo mayor de padecer cáncer de mama, así como contar con estudio mamográfico basal (previo al inicio de la terapia y un control posterior a los 6 meses de iniciada la terapia) para evaluar los cambios de la densidad mamaria.

Factores de riesgo relacionados con estilos de vida, estos son modificables y pueden disminuir el riesgo:

- ▣ Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.
- ▣ Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans.
- ▣ Obesidad, principalmente en la postmenopausia.
- ▣ Sedentarismo.
- ▣ Consumo de alcohol mayor a 15 g/día.
- ▣ Tabaquismo.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea clasificada en subgrupos moleculares con diferente pronóstico por su perfil de expresión genética. Diferencias estos subtipos en un intento de guiar la práctica clínica puede ser costoso e impráctico, por ello el perfil de inmunohistoquímica (IHQ) de las muestras fijas en formol y puestas en parafina puede ser un sustituto útil en el análisis de la expresión genética en aplicaciones clínicas en gran escala y estudios clínicos retrospectivos A

pesar de la existencia de muchos factores de pronóstico disponibles, sólo unos cuantos se usan de rutina en la clínica, los receptores estrógeno (RE), receptores 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 respuesta al tratamiento y en la determinación del patrón de recaída .

CLASIFICACION MOLECULAR DEL CANCER DE MAMA

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, se inició el establecimiento del un sistema de clasificación de cáncer de mama distinguiendo cinco subgrupos moleculares usando agrupaciones jerárquicas no supervisadas. RE positivos: luminal A y luminal B, que expresan citoqueratinas de bajo peso molecular y moléculas de adhesión de células epiteliales. Y otros tres, caracterizados por tener expresión baja de RE y que denominaron: Cáncer de mama basal-like (BCBL) caracterizado por la falta de expresión de RE, RP, HER 2 y por la presencia de células mioepiteliales que expresan citoqueratinas basales y alto índice de proliferación; cáncer de mama erbB2/HER-2-like, que muestra expresión aumentada de genes asociados con erb2 y cáncer de mama normal-like que comparte características del tejido mamario normal⁶.

EPIDEMIOLOGIA CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.

La incidencia de cáncer de mama triple negativo, en la mayoría de países en desarrollo se encuentra entre el 3% y 15% . El CMTN representan solo el 70% de los tumores basaloideos verdaderos, la conducta biológica suele ser más agresiva y con mayor tendencia a presentar metástasis a distancia, comparada con otros subtipos de cáncer de mama predominando las metástasis viscerales (hígado, pulmón y sistema nervioso central), tiene un curso más agresivo, con recurrencias tempranas y mayor riesgo de muerte, con respecto a los tumores dependientes de hormonas .

FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.

Raza afroamericana e hispana como principal factor de riesgo , mujeres premenopausicas, menarca temprana, edad de primer parto a término temprana, falta de lactancia materna, 3 o más embarazos a término y obesidad .

PATOLOGIA MAMARIA BENIGNA

Sin atipias celular Con o sin atipias celulares Con atipias celulares Reactivas

- *Papilomas.
- *Papilomatosis
- *Adenomas
- *Fibroadenomas
- *Fibroadenosis
- *Lesiones esclerosantes *Hiperplasia ductal.
- *Hiperplasia lobulillar.
- *Adenoma esclerosante
- *Papilomatosis
- *Metaplasia apocrina *Carcinomas in situ
- *Carcinoma papilar *Quiste (condición fibroquística)
- *Galactocele

MANIFESTACIONES CLINICAS MAS FRECUENTES DE PATOLOGIA MAMARIA BENIGNA

- Tumoración asintomática
- Dolor o hipersensibilidad
- Secreción del pezón
- Malestar coincide con la fase premenstrual del ciclo
- Fluctuaciones del tamaño o la aparición o desaparición repentina de las tumoraciones mamarias.
- Antec de tumoraciones múltiples o bilaterales.
- Tumoración transitoria en la mama
- Dolor mamario cíclico

METODOLOGÍA

Lugar de realización.

El estudio se realizó en la consulta externa de Clínica de mama, del servicio de ginecología del Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza, México D.F, de enero a diciembre 2015.

Diseño.

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

Grupo de estudio.

Pacientes atendidas en clínica de mama con diagnóstico de Cáncer de mama captadas en consulta externa de Clínica de mama de enero de 2013 a diciembre 2015.

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico histopatológico de Cáncer de mama con historia clínica completa y estudio de inmunohistoquímica. Pacientes con diagnóstico histopatológico de patología benigna mamaria con historia clínica completa.

Criterios de exclusión: Pacientes con cáncer de mama sin estudio de inmunohistoquímica o con historia clínica incompleta. Pacientes con patología benigna de mama sin estudio de inmunohistoquímica o con historia clínica incompleta

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en la consulta externa de clínica de mama del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, que acudieron a control durante el periodo comprendido de enero 2013 a diciembre 2015.

Pacientes con manejo quirúrgico y diagnóstico histopatológico de patología mamaria benigna atendidas en la consulta externa de clínica de mama del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, que acudieron a control durante el periodo comprendido de enero 2013 a diciembre 2015

ANÁLISIS DE DATOS.

Análisis, integración y procesamiento de la información en programa informativo Excel 2007 de Microsoft office, Company. Análisis de la información mediante software SPSS Statistics 193.7.

Análisis estadístico: Se realizó una prueba de libertad para determinar la asociación entre el grupo de pacientes con cáncer de mama RHP CMTN vs Patología Benigna Mamaria. Se utilizó una t de Student no pareada.

RECURSOS:

Los recursos humanos, físicos y financieros que fueron necesarios para la realización de este estudio se detallan a continuación:

Se obtuvieron los datos de las pacientes con los registros de consulta diaria de la consulta externa correspondientes al periodo comprendido entre enero de 2013 a diciembre 2015 con el diagnóstico de cáncer de mama. Se solicitó apoyo por personal de archivo clínico para la recolección de los datos procedentes del expediente clínico, para registrarlos posteriormente en formato electrónico en la computadora personal del investigador. Este estudio no necesita financiamiento, los cargos corren a cargo del investigador y costara los insumos de papelería.

Descripción general del estudio.

Primera. Preparación. Identificación de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en registro diario de consulta externa de clínica de mama, así como la elaboración de formato de recolección de datos. Preparación. Identificación de pacientes con diagnóstico de patología benigna mamaria con estudio histopatológico definitivo en registro diario de consulta externa de clínica de mama, así como la elaboración de formato de recolección de datos

Segunda. Autorización de personal administrativo de área de archivo clínico del HRGIZ para la revisión del expediente clínico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, y de patología benigna mamaria de enero de 2013 a diciembre de 2015 de acuerdo a criterios de inclusión. Registro de datos en programa estadístico.

Tercera. Análisis, integración y procesamiento de la información en programa informativo Excel 2007 de Microsoft office, Company. Análisis de la información mediante software SPSS Statistics 19. Descripción de resultados y emisión de conclusiones.

RESULTADOS

El total de población con el diagnóstico de cáncer de mama que asistió a consulta en el periodo comprendido de enero 2012 a diciembre de 2015 fue de 152, de los cuales 26 expedientes no fueron localizados en el archivo clínico y 42 no contaban con historia clínica completa y/o estudio de inmunohistoquímica, por lo que fueron excluidos de este estudio. Dentro de mismo periodo se incluyeron 40 expedientes de patología mamaria benigna corroborado con estudio histopatológico de los cuales solo 32 cumplieron con criterios de inclusión.

Frecuencia de Cáncer de mama Triple Negativo (TMN) en comparación con Cáncer de mama Receptores hormonales y/o Her 2+ (RHP). Correspondiente al 16.6% a TMN.

Total	
Triple negativo	14
Receptores y/o Her 2 +	70

Edad.

La media de edad para cáncer de mama triple negativo fue de casi 51 años, presentando mayor prevalencia en la sexta década de la vida. La media de edad para cáncer de mama RHP fue de 55, presentando mayor prevalencia en el grupo etario correspondiente a la sexta década de la vida. No existe diferencia significativa en ambos grupos.

	30-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	70 y mas	Total
Triple negativo	2	4	6	2	0	14
Receptores y/o Her 2 +	5	14	30	16	5	70

Índice de Masa Corporal

El 50% de las pacientes con CMTN presentaron algún grado de obesidad, sobrepeso 14% y peso dentro de rangos normales del 36%. En el grupo de pacientes con CM RHP se encontró que el 28% de la población presentaba IMC dentro de parámetros normales, sobrepeso el 36% y obesidad 36%.

TRIPLE NEGATIVO RECEPTORES HORMONALES Y/O HER 2 +		
NORMAL	5	20
SOBREPESO	2	25
OBESIDAD I	5	17
OBESIDAD II	1	8
OBESIDAD II	1	0
TOTAL	14	70

Edad de presentación de menopausia

FUM	Triple Negativo	Receptores hormonales y/o Her 2 +
<40 años	1	6
40 a 49 años	7	32
50 y +	2	19
Mujer menstruante	4	13
Total	14	70

Antecedente de lactancia materna.

El momio de RHP en mujeres que sí dieron lactancia materna es 10 veces mayor que el momio de presentar Inmunohistoquímica Triple Negativo en mujeres que NO dieron lactancia materna.

Lactancia Materna	Triple Negativo	Receptores hormonales y/o Her 2 +
Si	13	39
No	1	31
Total	14	70

DISCUSION DE RESULTADOS.

En nuestro estudio, la prevalencia en la población que recibe atención médica en la clínica de mama del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, es similar a la descrita a nivel mundial, la cual corresponde al 17% de la población con diagnóstico de Cáncer de mama.

Se han descrito diversas causas que se asocian como factores de riesgo para el cáncer de mama RHP, de las cuales se realizó el análisis específico de la asociación entre obesidad, postmenopausia y lactancia materna, encontrándose en su mayoría asociadas a triple marcador negativo, sin embargo igualmente asociadas en receptores hormonales positivos y en pacientes con patología benigna con menor frecuencia.

CONCLUSIÓN.

La hipótesis realizada al inicio de esta tesis es rechazada, ya que la asociación de los factores previamente comentados se presenta, aunque en menor incidencia en pacientes con patología mamaria benigna.

BIBLIOGRAFIA

NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama

Tumores de mama diagnóstico y tratamiento Román Torres Trujillo 2a edición

Dr. Jesús Cárdenas Sanchez, et al. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Quinta revisión. Colima 2013. Masson Doyma México 2013.

Prevención, tamizaje y Referencia operativa de casos sospechosos de cáncer de mama en el primer nivel de atención. (Guía de práctica clínica actualización 2012). México: Instituto Mexicano del Seguro social, diciembre 2011.

“ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA INTERNACIONAL CONTRA EL CÁNCER DE MAMA”. INEGI 2013.

NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama

Olaya G, Emillio. Cáncer de mama triple negativo, estado actual

Márquez S, Moraima, et al. Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Rev. Obstetricia y Ginecología. Venezuela 2012; 72 (3): 152-160.

Mayer, Zaharia, et. Al. Cáncer de Mama Triple Negativo: Una Enfermedad de Difícil Diagnóstico y Tratamiento. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013; 30(4):649-56

Bauer, K, et al. Descriptive Analysis of Estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-Negative Invasive Breast Cancer, the so-called Triple-Negative Phenotype

A Population-based study from California Center Registry. Cancer, May 1, 2007, vol 109. N.9. (1721-1728)
Millikan, R, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2008 May; 109 (1): 123-139.