



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
H. ONCOLOGÍA DEL CMN SIGLO XXI

**“SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN MUJERES CON
CÁNCER DE MAMA MENORES DE 40 AÑOS DE SUBTIPO TRIPLE
NEGATIVO EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:
Dra. ALMA TERESA OROZCO PADILLA

Asesores de Tesis:
Dra. Rocío Crystal Grajales Álvarez
Dr. Gabriel González Ávila

México, DF, MARZO 2016



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, mi mamá Alma, y mis hermanos Zaira y Armando

A mis abuelas, Casilda y Teresa

Y a mis asesores

Dra. Chío Grajales Álvarez

Y

Dr. Gabriel González Ávila

Dra. Alma Teresa Orozco Padilla

H. DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
Autor

Dra. Rocío Crystal Grajales Álvarez

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
H. DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
Asesor de Tesis

Dr. Gabriel González Ávila

Jefe de Educación e Investigación en Salud
H. DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
Asesor Metodológico

Dr. Juan Alejandro Silva

Jefe de Servicio de Oncología Médica
H. DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica



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 **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **02/03/2016**

DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA

P R E S E N T E

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

ANALISIS RETROSPECTIVO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA MENORES DE 40 AÑOS DE SUBTIPO INTRÍNSECO TRIPLE NEGATIVO EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

que 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-2016-3602-16

ATENTAMENTE


DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE GENERAL

Índice General	5
Índice De Gráficas Y Tablas	6
Resumen	7
Antecedentes Científicos	8
Material y Métodos	15
Resultados	16
Discusión	26
Conclusión	33
Bibliografía	34

INDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

	Descripción	Página
Tabla 1	Antecedentes de la Paciente	16
Tabla 2	Características de la enfermedad	17
Tabla 3	Características de los Tratamientos	19
Tabla 4	Esquemas de Quimioterapia	20
Tabla 5	Sitios de Recurrencia de la enfermedad	21
Gráfica 1	Esquemas de Quimioterapia y Posteriores	22
Gráfica 2	Supervivencia Libre de Enfermedad por T	23
Gráfica 3	Supervivencia Libre de Enfermedad por N	23
Gráfica 4	Supervivencia Libre de Enfermedad por IL	24
Gráfica 5 y 6	Supervivencia Libre de Enfermedad por Tratamiento quirúrgico	25
Tabla 6	Objetivo del Tratamiento Sistémico	25
Gráfica 7	Supervivencia Libre de Enfermedad asociado a recurrencia a SNC	26

RESUMEN

INTRODUCCION: El cáncer de mama es la principal causa de muerte en mujeres alrededor de todo el mundo, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo. El subgrupo de pacientes menores de 40 años, tiene gran relevancia por los aspectos médicos, económicos y sociales que representa. En relación a la clasificación de St Gallen de los subtipos intrínsecos, el Triple Negativo (TN), constituye el 20% de los cánceres de mama, con opción terapéutica de quimioterapia hasta el momento. Surge el interés de realizar el primer reporte descriptivo de supervivencia libre de enfermedad (SLE), morbilidad y evolución clínica pacientes con cáncer de mama menores de 40 años perfil intrínseco triple negativo del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, el cual significa una muestra representativa a nivel nacional, a fin de conocer la supervivencia libre de enfermedad de nuestra población de mujeres menores de 40 años con cáncer de mama triple negativo.

OBJETIVO: Realizar un análisis de SLE y su asociación pronóstica de una cohorte histórica en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama con subtipo intrínseco TN, menores de 40 años, en el Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, con base en el expediente clínico físico y electrónico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, analítico, retrospectivo en pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer de mama menores de 40 años, que ingresaron al servicio de Oncología Médica en el periodo del primero de enero de 2009 al treinta y uno de diciembre de 2014 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

RESULTADOS: La edad media de presentación en este grupo es de 31 años, con predominio en el rango de 30 a 35 años. La SLE media es de 38 meses con recurrencia en un 19.3% a SNC, donde el SNC ocurre en el 60% de todas las recurrencias. Los factores pronósticos desfavorables son las EC II y III, T4, la afección ganglionar y la IL.

CONCLUSIONES: El cáncer de mama en pacientes jóvenes con perfil TN sigue siendo un subgrupo con pobre pronóstico. Múltiples esfuerzos continúan en descubrir las mejores estrategias terapéuticas, y ahora cobra importancia también la evidencia que la afección a SNC es de los principales temores en estas pacientes, donde valdrá la pena evaluar medidas profilácticas que puedan mejorar la supervivencia.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El cáncer de mama (CM) constituye una neoplasia con una gama de presentación heterogénea y compleja. A pesar de los grandes pasos en diagnóstico precoz, clasificación y tratamiento, actualmente de manera global constituye el diagnóstico de malignidad más frecuente, mostrando la estadística alrededor de un millón de casos por añoⁱ. Es también la principal causa de muerte en mujeres en el mundo con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrolloⁱⁱ. En Estados Unidos, el cáncer de mama es el cáncer femenino más común, la segunda causa más común de muerte en mujeres por cáncer y la principal causa de muerte en mujeres de 20 a 59 años.

En Méxicoⁱⁱⁱ, actualmente ocupa el primer lugar de neoplasias en la mujer, desplazando al cáncer cérvico-uterino, es la principal causa de mortalidad en mujeres mayores de 25 años. La información mostrada por el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en 2003, se tradujo en que en las Instituciones del Sistema Nacional de Salud diagnosticaron más de 50 casos de cáncer mamario en cada día laborable, la mayoría en etapas avanzadas, con una incidencia de 7.57 casos por cada 100 mil habitantes, principalmente mujeres, siendo de 14.63 frente a 0.27 en varones^{iv}.

En el año 2010, la tasa de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, representando un incremento del 49.5% en los últimos 20 años. Con diferencias notorias y tasas más altas en los estados del centro y el norte, en las que seis estados concentraron la mitad de las muertes por cáncer de mama en 2010: Distrito Federal (13.4%), Estado de México (12.4%), Jalisco (8.2%), Veracruz (6.4%), Nuevo León (6%) y Guanajuato (3.8%)^v, siendo el Instituto Mexicano del Seguro Social el que ocupa el primer lugar como institución a cargo de la atención médica de estas pacientes, con el 48.9% de registro, le

siguen las unidades de la Secretaría de Salud y en tercer lugar el ISSSTE, distribución que es de esperarse por la cantidad de derechohabientes de cada una de las instituciones que brindan la atención^{vi}.

Entre el 5% y el 7% de los casos de cáncer de mama ocurre en mujeres menores de 40 años de edad, siendo el cáncer más diagnosticado en el grupo de 25 a 39 años, 2.4% en menores de 35 años y 0.65% en menores de 30 años^{vii}. El cáncer de mama ha doblado su incidencia a nivel mundial entre 1975 y el año 2000, y esto puede ser atribuible al aumento en la expectativa de vida y a la adopción de cambios en el estilo de vida con todos los factores de riesgo^{vii}. El cáncer de mama en pacientes jóvenes ha ganado cada vez más la atención con un intento de mejorar el diagnóstico y el pronóstico.

Dentro de los factores intrínsecos más importantes relacionados a la enfermedad con impacto en sobrevida y recurrencia se encuentran la expresión de tres biomarcadores: receptor de estrógenos, receptor de progesterona y factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2)^{vii, viii}. De acuerdo a la expresión medida por inmunohistoquímica de estos biomarcadores, se clasifican en subtipos intrínsecos internacionalmente aceptados y reproducidos, los cuales fueron definidos en St. Gallen 2013^{ix} como Luminal A, B, Her2 enriquecido y Triple Negativo (TN). La ausencia en la expresión de estos tres marcadores biológicos determinados por inmunohistoquímica se ha definido como Triple Negativo^x, mostrando un comportamiento más agresivo, con incidencia mundial de aproximadamente el 20% de los cánceres de mama en general^{xi} y el 15% de todos los cánceres de mama invasivos^{xii}. El CM TN es caracterizado por una histología de carcinoma ductal infiltrante y más raramente carcinoma medular; puede mostrar necrosis geográfica y respuesta linfocítica estromal^{xiii}, alto grado de proliferación y altas tasas de mitosis^{xiv}. Epidemiológicamente, es más predominante en mujeres menores de 40 años, premenopáusicas, con un *odds ratio* de 2.13^{xv}.

Un estudio retrospectivo de 700 pacientes con tumores de mama por Anders et al. demostró que las mujeres menores de 45 años tienen menos probabilidades de tener receptor de estrógeno positivo, y son más propensas a tener tumores de grado 3, metástasis ganglionares y tumores primarios más grandes^{xvi}. Múltiples estudios han demostrado la sobrerrepresentación de los cánceres de mama triple negativo en las pacientes jóvenes, en particular en mujeres afroamericanas^{xvii}.

Similares a la biología del tumor y la presentación, el diagnóstico a una edad temprana también impacta en la recidiva local y supervivencia global con mayor riesgo en aquéllas menores de 35 años^{xviii}

El cáncer de mama hereditario representa menos del 10% de todos los cánceres de mama, sin embargo, las actuales directrices de la NCCN declaran que cualquier paciente menor de 50 años de edad y cualquier paciente con CM TN debe ser referido para consejo genético^{xix}. Una paciente de cáncer de mama menor de 35 años de edad tiene 9.4% de riesgo de mutación genética, más de diez veces la probabilidad de encontrarla en la población general^{xx}.

Las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 comprenden 66% - 75% de todos los cánceres de mama hereditario^{xxi}. Estas mutaciones aumentan el riesgo relativo de cáncer de mama por diez. En el cáncer de mama con mutación BRCA1 asociada es más probable la participación en tumores de alto grado, los subtipos de tipo basal y CM TN. Pacientes entre las edades de 30 y 34 años con tumores de alto grado, ER-negativos tienen un 26% - 28% de probabilidad de tener el BRCA1 mutado^{xxii}.

En la información disponible en población latinoamericana se encuentran escasos artículos publicados, entre ellos destacan artículos de población Venezolana y Argentina. Se reporta un 7% de los casos de pacientes con cáncer de mama menores de 40 años en un estudio que evaluaba factores de riesgo^{xxiii}. Otro estudio retrospectivo Venezolano de León et al. de 287 pacientes, reporta 24.74% de mujeres menores de 40 años con cáncer de mama con la mayor incidencia entre los 36 – 40 años (66% de los casos), con carcinoma ductal infiltrante en el 73.61% de los casos, con grado nuclear predominantemente II y III, con lesiones palpables en el 95.7% y predominantemente etapas clínicas IIA y IIB (56.3% de los casos)^{xxiv}. Rondilón et al. reporta un estudio de 18 pacientes argentinas menores de 35 años, EC II en un 67% de las pacientes, con afectación ganglionar en el 50% de las pacientes. El periodo libre de enfermedad en EC II fue de 74.4 meses, y en las EC III de 20.8 meses, con metástasis hepáticas en un 60%, pulmonares en 40% y en SNC de 30%^{xxv}.

La supervivencia global también se ve afectada; algunos estudios mostraron mayores tasas de mortalidad (hasta 1.5 veces) para las mujeres menores de 40 años al diagnóstico^{xxvi}. Una revisión de la Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de base de datos (SEER) de 1998-2003 por Gnerlich et al., indicó que pacientes jóvenes con etapa clínica I o II de cáncer de mama tenían una tasa de mortalidad específica de la enfermedad superior cuando se ajusta por otros factores^{xxvii}. No está claro si la diferencia en la supervivencia se debe al fenotipo agresivo de estos tumores o a las etapas más avanzadas en la presentación^{xxviii}. El cáncer de mama a una edad temprana se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama contralateral (CBC)^{xxix}. En general, las pacientes menores de 50 años tienen un riesgo de CBC de 0.1% anual, o el riesgo de aproximadamente el 13% acumulado en un periodo de 10 años. El diagnóstico antes de los 45 años duplica el riesgo de tener un CBC^{xxx}.

Los factores pronósticos relacionados con la supervivencia libre de enfermedad en las mujeres jóvenes, ha sido descrito de manera internacional, con etapas clínicas localmente avanzadas y metastásicas, tumores grado 2 y 3, receptor hormonal negativo, sobreexpresión a HER2 e invasión linfovascular presente.^{vxi}

A nivel Nacional se tiene una publicación del Hospital ABC, por la Dra. Gerson et al, en 1997, donde evaluaron a su población de pacientes con CM menores de 40 años, encontrando una frecuencia de 5.33% de mujeres jóvenes, con una edad promedio de 31 años. Las pacientes mostraron principalmente tumores de estirpe ductal y EC II (A y B), así como involucro ganglionar en un 72.6%.^{xxxi}

En el Hospital de Oncología se han realizado varios trabajos que estudiaron factores de recurrencia, sin embargo ninguno del grupo específico de mujeres menores de 40 años con el perfil intrínseco triple negativo. Se realizó en 2012, un trabajo realizado por el Dr. Ríos Barba, donde evaluó la recurrencia axilar en CM etapa clínica temprana que fueron tratadas con mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela negativo. Las conclusiones fueron una tasa de recurrencia axilar del 2.2%, similar a la literatura internacional^{xxxii}. En el 2013, la Dra Jiménez Reyes realizó un estudio de la concordancia de los hallazgos por imagen con el reporte histopatológico en la detección de la recurrencia locorregional en el CM que recibió tratamiento. Los resultados mostraron una concordancia del 62% entre el estudio de imagen y el reporte de patología^{xxxiii}. A la par de este estudio en 2013, se llevo a cabo por el Dr. Pérez Martínez un estudio de recurrencia en CM en pacientes tratadas con cirugía conservadora. En las conclusiones se hace referencia que la mastectomía conservadora es una excelente opción en pacientes con etapas clínicas I y II, sin embargo en las pacientes con enfermedad localmente avanzada con resultados controversiales. Se

hace énfasis que la etapa clínica sigue siendo un factor de recurrencia sin importar el tratamiento recibido ^{xxxiv}.

Otros factores de recurrencia, como el residual en la pieza quirúrgica en las mujeres que recibieron neoadyuvancia también han sido evaluados. En el 2015, el Dr. Toriz Hernández realizó un estudio de sobrevida libre de progresión en mujeres con CM metastásico con sobreexpresión de HER2 en tratamiento con primera línea con quimioterapia y Trastuzumab. Con este estudio se observó un periodo libre de progresión de 10.4 meses para taxanos y Trastuzumab, similar a la literatura internacional en estudios fase II y III ^{xxxv}.

La tasa de respuesta patológica completa ha sido otro de los puntos a evaluar en los trabajos de investigación del Hospital de Oncología. En 2013, el Dr. Domínguez Gabriel concluyó en su estudio una tasa de respuesta patológica completa del 12%, sin embargo sin poder establecer si el residual en pieza quirúrgica tiene impacto, ya que requiere mayor seguimiento por el número de muestra ^{xxxvi}. En el 2015, se realizaron dos estudios enfocados en este parámetro. El grupo evaluado por el Dr. Feregrino Arreola fueron pacientes que recibieron neoadyuvancia con la sobreexpresión de Her2, y la inclusión del tratamiento con Trastuzumab. Sus conclusiones realzan la heterogeneidad del grupo y de los tratamientos, así como la importancia de tener más herramientas predictivas de respuesta para mejores resultados. Las tasas de respuesta patológica completa fueron concordantes con la literatura internacional ^{xxxvii}. La Dra. Arroyo Rendón, evaluó la tasa de respuesta patológica completa en las pacientes con EC III, con perfil intrínseco triple negativo, que recibieron terapia Neoadyuvante. El grupo menos beneficiado fue con expresión de receptores hormonales y Her2 sobreexpresado, hasta un 6% menos la literatura disponible ^{xxxviii}.

En el Hospital de Oncología se han realizado grandes aportaciones de información científica en cuando respecta a CM, teniéndose trabajos de investigación en distintas áreas de la atención oncológica. Sin embargo, el grupo específico de las mujeres menores de 40 años, con perfil intrínseco triple negativo, hasta este momento no tenemos la estadística local de la supervivencia libre de enfermedad con los manejos de nuestro equipo multidisciplinario y la probable asociación de factores pronósticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El proyecto se autorizó por el Comité local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XX con número de registro R-2016-3602-16

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama menores de 40 años, tomando en cuenta sólo a las pacientes con perfil biológico triple negativo, que ingresaron al servicio de Oncología Médica en el periodo del primero de enero de 2009 al treinta y uno de diciembre de 2014 en Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Se analizaron los hallazgos clínico-patológicos de cada paciente, y se capturo toda la información de las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Toda información fue vaciada en las hojas de recolección de datos y se captaron en la tabla de cálculo de Excel.

Para el análisis estadístico se utilizó la herramienta software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 19.0; SPSS; Chicago, IL). Los resultados de las variables cualitativas se muestran como porcentajes o proporciones y las variables cuantitativas con promedio con su desviación estándar. Para la posible asociación pronostica se emplean las pruebas de chi cuadrada y t de student con el cálculo de su riesgo relativo e intervalo de confianza al 95%. La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global se estimarán con base en el método de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo, trasversal analítico.

RESULTADOS

Se revisó la base de datos del servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, donde se localizaron las pacientes tratadas con cáncer de mama menores de 40 años. Se identificaron un total de 80 pacientes con expediente completo, en el periodo comprendido del primero de enero de 2009 al treinta y uno de diciembre de 2014, de las cuales 31 pacientes (38.8% del total de pacientes menores de 40 años) correspondían al perfil biológico triple negativo, las cuales fueron incluidas en el análisis de este estudio.

De este grupo de pacientes, se observó una media de edad al momento de diagnóstico de 31 años (32 años en el grupo de menores de 40 años), con concentración de pacientes en el rango de 31 a 35 años, correspondiendo el 64.5% de la muestra.

Antecedentes de la paciente	Resultados
Edad media presentación	31 años
Rango de edad más frecuente	31 a 35 años el 64.5%
Antecedente de Cáncer en familia	38.7%
Antecedente de Enfermedad Benigna de la mama	22.6%
Tabaquismo	19.4%
Alcoholismo	12.9%

Tabla 1. Antecedentes de la paciente.

En el análisis descriptivo, se evaluaron aspectos relacionados con la paciente como antecedentes familiares de cáncer de mama, en el que se encontraron en el 38.7% de las pacientes, así como antecedente personal de enfermedad mamaria benigna en un 22.7%,

Se analizó la proporción de pacientes con el hábito tabáquico y con consumo de alcohol, encontrando el 19.4% para tabaquismo y alcoholismo social en un 12.9%. Ver Tabla 1.

En el análisis también se incluyeron las características patológicas y biológicas de la enfermedad, como tipo histológico, en la que se observó la enfermedad con histología ductal de manera predominante en un 77.4%, lobulillar en 6.5%, papilar 6.5%, medular 3.2%, poco diferenciado en 3.2%, y 1 caso con histología desconocida.

Características de la Enfermedad	Resultados
Histología Ductal	77.4%
Etapa Clínica Más Frecuente	IIA con 19.4%
T más Frecuente T2	32.3%
Afección ganglionar	64.5%
Invasión Linfática	64.5%
Invasión Vascular	54.8%

Tabla 2. Características de la Enfermedad.

Se hizo también el análisis de la etapa clínica por TNM al diagnóstico, tamaño tumoral, estado ganglionar y sitios de metástasis al diagnóstico. La etapa clínica al diagnóstico más frecuente fue IIA con 19.4% de las pacientes, y la EC IIB con el 16.1%.

A la evaluación del tamaño tumoral, el más frecuente fue T2 con el 32.3% de las pacientes, la afección ganglionar en el 64.5%, con frecuencias similares entre N (5-6%), y afección metastásica al diagnóstico en 3 pacientes, que correspondían al 9.7% del grupo evaluado.

La invasión linfovascular y grado tumoral fueron otras variables a medición. Se observó en este grupo de pacientes invasión linfática en el 64.5% de las pacientes, así como invasión vascular en el 54.8%. Ver tabla 2.

En los aspectos evaluados relacionados al tratamiento recibido se evaluaron el tratamiento quirúrgico, tratamiento sistémico y sus modalidades (Neoadyuvante, adyuvante o paliativo), así como Radioterapia recibida y su objetivo.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, un total de 7 pacientes no recibió cirugía, que corresponde a 22.6% de las pacientes. Las pacientes que recibieron tratamiento con intento curativo correspondieron a 23 pacientes, las cuales tuvieron tratamiento conservador un 16.1% y tratamiento radical (MRM) en el 58.1%, así como una paciente que se desconoce el tipo de tratamiento quirúrgico recibido.

Se observó del tratamiento sistémico el objetivo del mismo (Neoadyuvante, adyuvante o paliativo), así como el esquema utilizado de 1era línea y los utilizados en las recurrencias posteriores.

En los resultados se encontró que se otorgó tratamiento con intento Neoadyuvante en un 32.3% de las pacientes, como adyuvancia en un 54.8%, y se otorgó tratamiento paliativo en un 9.7% de las pacientes.

Características de los Tratamientos	Resultados
Cirugía	23 pacientes
MRM	58.1%
CC	16.1%
Tratamiento Sistémico de 1era intención	30 pacientes
Neoadyuvante	32.3%
Adyuvante	54.8%
Paliativo	9.7%
Esquema más utilizado	FEC en 29%
Esquema secuencial antraciclina-taxano	51.6%
No recibieron Tratamiento sistémico	12.9%
Tratamiento sistémico de 2da línea y posteriores	29.1%
No requirieron terapia de 2da línea	64.5%
Incluye capecitabine	6.5%
Incluye paclitaxel	3.2%
Pacientes que requirieron 3 líneas de tratamiento	12.9%
Tratamiento con Radioterapia	
Sin tratamiento con RT	29%
Neoadyuvancia	12.9%
Adyuvancia	48.4%
Paliativo	19.4%

Tabla 3. Características de los tratamientos.

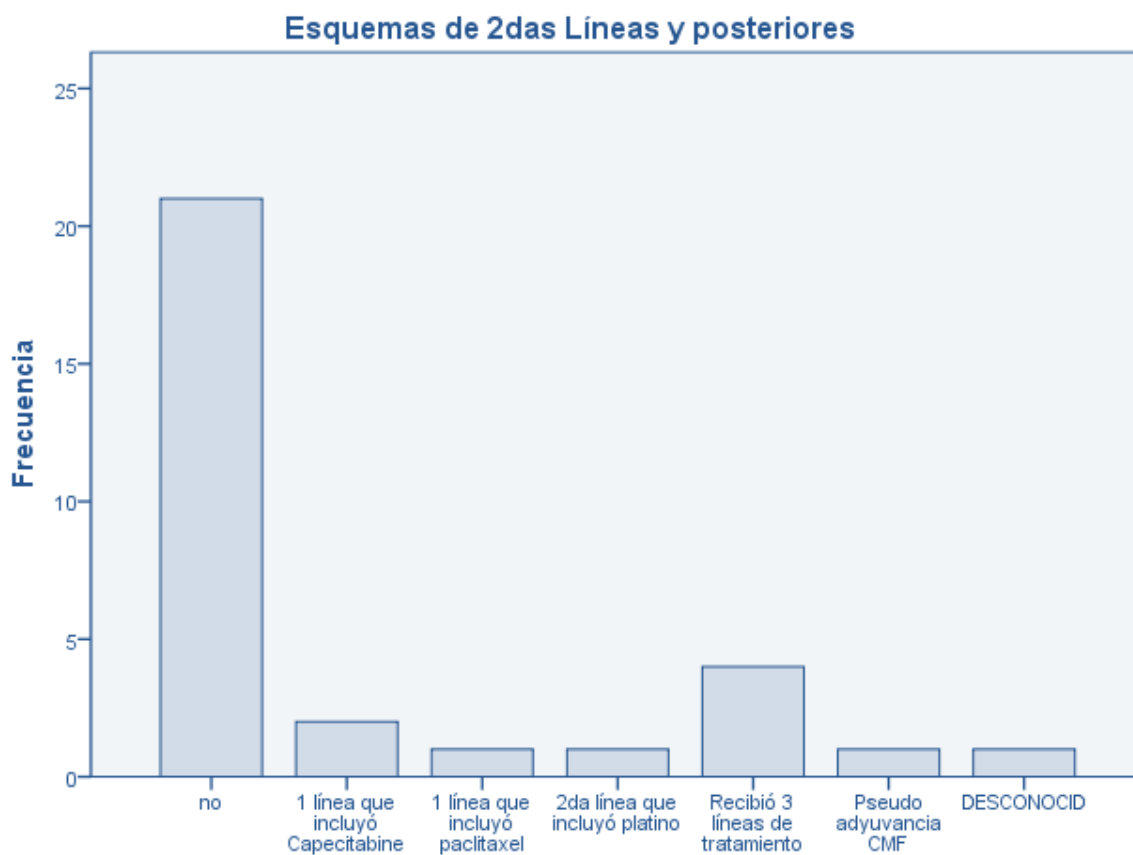
En los esquemas de quimioterapia de primera intención utilizados, el esquema más utilizado fue FEC (5 fluoracilo, Epirrubicina y ciclofosfamida) en un 29% de las pacientes. Esquemas con taxano secuencial a antraciclina fueron utilizados en 16 pacientes (51.6%), incluyendo una paciente que recibió esquema secuencial más ácido zoledrónico por metástasis ósea al diagnóstico. Una paciente recibió Trastuzumab en su esquema inicial, una paciente manejada con tratamiento hormonal, así como 4 pacientes que no recibieron ningún tratamiento sistémico de inicio correspondiendo al 12.9%.

Se analizó también las 2das líneas y posteriores. Las pacientes que no requirieron una 2da línea de tratamiento sistémico corresponde al 67.7% del grupo (21 pacientes). De las pacientes con recurrencia ó progresión de la enfermedad (29.1%), se observó que los principales fármacos usados como primera línea metastásica incluyen capecitabine (6.5%) y paclitaxel (3.2%). Se observó que el platino como agente de 2da línea, en este grupo se utilizó en el 3.2% de las pacientes, y la máxima de líneas observadas fueron un total de 3, de las cuales el 12.9% de las pacientes requirieron un fármaco para enfermedad metastásica en 3era línea, los cuales fueron variables, incluyendo gemcitabine, Vinorelbine, doxorubicina liposomal. Ver tabla 4.

Esquemas de Quimioterapia		
	Frecuencia	Porcentaje
Esquemas	EC-Docetaxel	4 12.9
	FEC	9 29.0
	FEC-Docetaxel	7 22.6
	EC-Docetaxel-Zometa	1 3.2
	Antraciclinas-Paclitaxel y 2das líneas	4 12.9
	Incluyo Trastuzumab	1 3.2
	Hormonoterapia	1 3.2
	No Quimio	3 9.7
	No acepto Quimio	1 3.2
	Total	31 100.0

Tabla 4. Esquemas de Quimioterapia usados

El tratamiento con Radioterapia también fue evaluado. Se observó que el 29% de las pacientes no recibió ningún tipo de tratamiento con radioterapia (9 pacientes). Las pacientes que recibieron tratamiento con intento Neoadyuvante correspondió a 12.9% de las pacientes (4 pacientes), RT como adyuvancia en un 48.4% (15 pacientes), y en el 19.4% como tratamiento paliativo, donde todas las pacientes con RT paliativa incluyeron SNC, y el 3.2% requirió RT ósea. Ver Tabla 3 y Gráfico .



Gráfica 1. Esquemas de Quimioterapia usados en 2das líneas y posteriores.

A la evaluación de la recurrencia de la enfermedad, se observó que el 64.5% de las pacientes (20 pacientes) no han presentado recurrencia de la enfermedad al momento de la evaluación. De las recurrencias evidenciadas, las recurrencias locales exclusivas se presentaron en un 3.2% (1 paciente), a SNC exclusivo en el 12.9% (4 pacientes), y

ambos en 3.2% de las pacientes. Una paciente experimentó recurrencia con manifestación clínica con ascitis, derrame pericárdico y derrame pleural (3.2%) y una paciente presentó recurrencia local y ganglionar supraclavicular (3.2%). Cabe resaltar, que la afección a SNC, fue la más significativa, en un total del 19.3% de las pacientes (6 pacientes). Ver tabla 4.

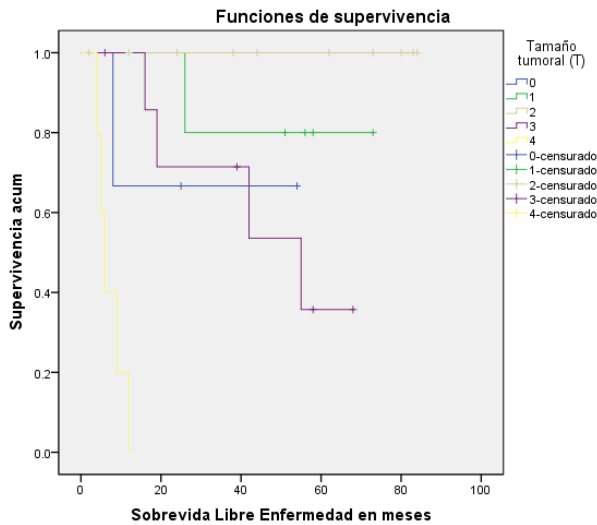
Recurrencias		
	Pacientes	Porcentaje
no	20	64.5
Local Exclusiva	1	3.2
SNC exclusiva	4	12.9
DESCONOCIDO	2	6.5
LOCAL Y SNC	1	3.2
LOCAL, PLEURAL, PERICARDICA Y ASCITIS	1	3.2
LOCAL, SUPRACLAVICULAR PULMONAR Y SNC	1	3.2
Total	31	100.0

Tabla 5. Sitios de Recurrencia de la enfermedad.

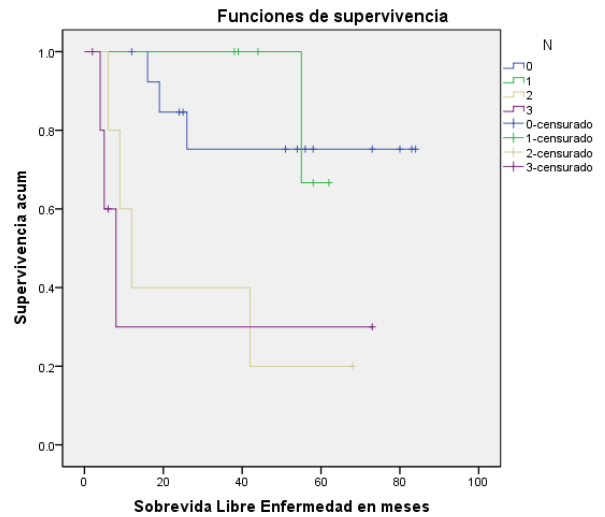
El objetivo principal de este trabajo es la Supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama menores de 40 años, con perfil biológico triple negativo. Se realizó análisis de Kaplan Meyer y de regresión de Cox asociando la Supervivencia libre de Enfermedad con cada una de las variables medidas, para discriminar la asociación pronóstica de cada uno de ellos. En los resultados se observó que la media de SLE para el grupo de pacientes fue de 38.4 meses, con mediana de 39 meses. No hubo diferencia estadística en el resto de características propias de la paciente como son edad al diagnóstico, edad por rubros, antecedente personal de cáncer en la familia o

enfermedad benigna de la mama como diagnóstico previo. El antecedente de tabaquismo o alcoholismo tampoco mostraron diferencias estadísticas significativas.

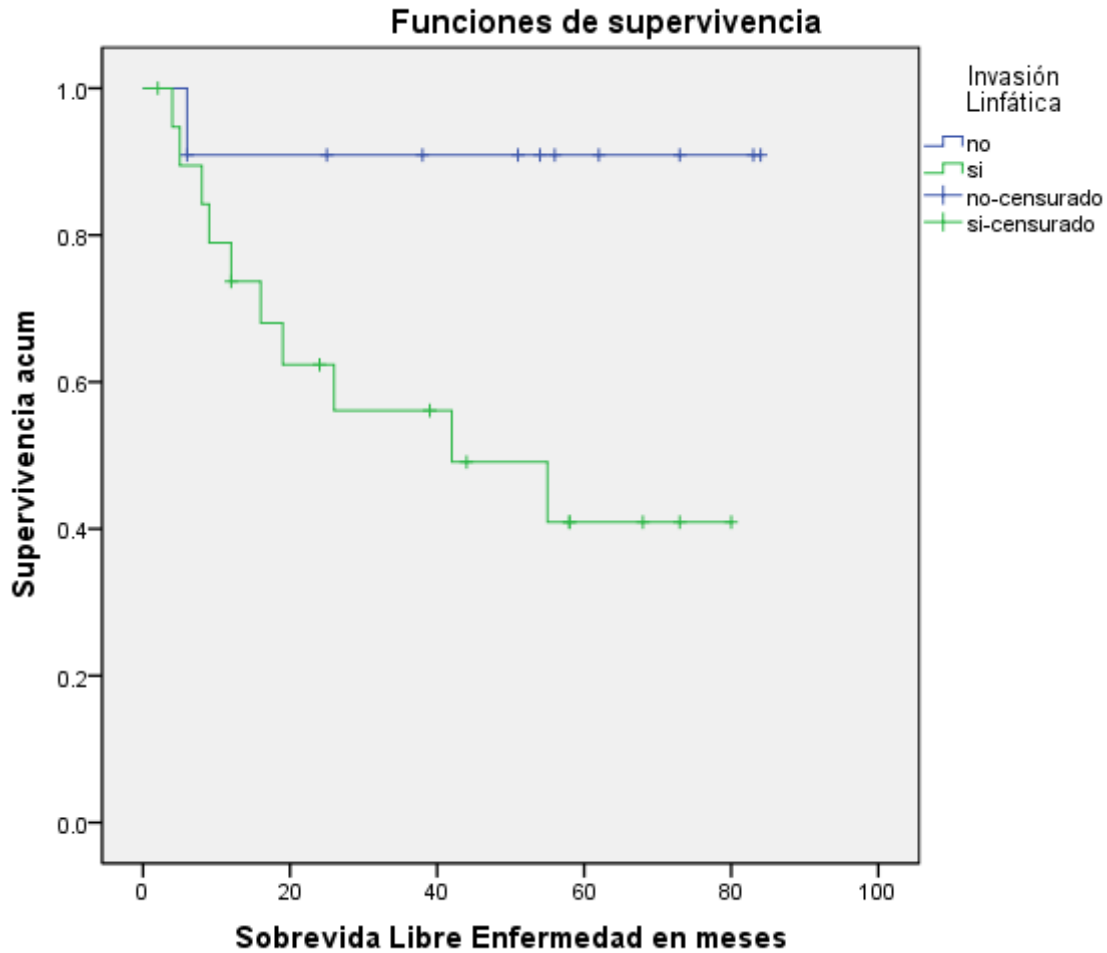
A la evaluación de las características clínico patológicas del tumor, T4, ganglios positivos (N2 y N3) y la invasión linfática presente mostraron detrimento en la Supervivencia libre de Enfermedad con p estadísticamente significativa con un intervalo de confianza del 95%. La media de SLE para los pacientes con N0 fue de 68 meses, N1 de 59 meses y N3 de 26 meses. Las pacientes con invasión linfovascular presente mostraron una media de SLE de 45 meses vs 76 meses las pacientes que no presentaron IL en la muestra de patología, resultando estadísticamente significativa. El resto de características relacionadas con el tumor no mostraron diferencias en sus resultados. Ver Gráfica 1, 2 y 3.



Gráfica 2. Supervivencia Libre Enfermedad por T

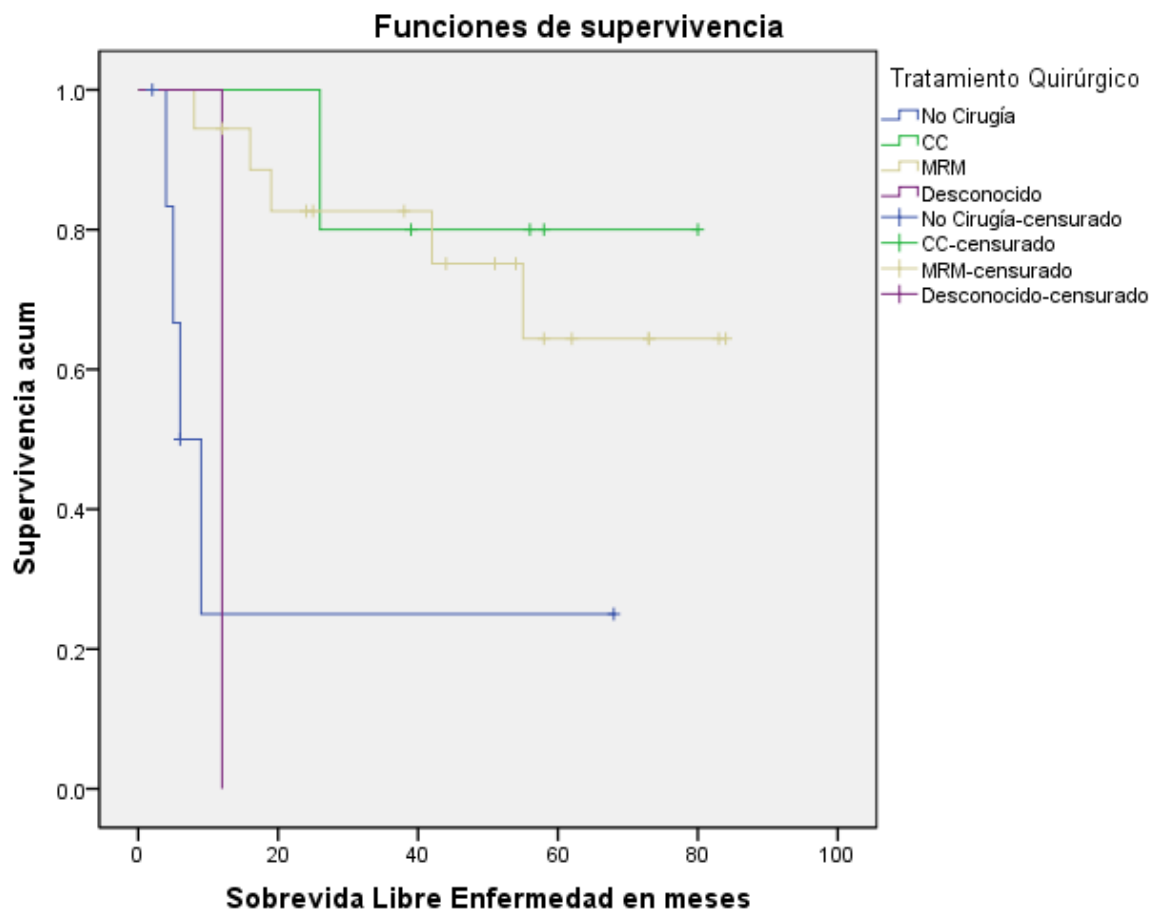


Gráfica 3. Supervivencia Libre Enfermedad por N



Gráfica 4. Supervivencia Libre de Enfermedad por Invasión Linfovacular

Se hizo la evaluación de los tratamientos recibidos por las pacientes, sin tener una asociación con ninguna de las modalidades, así como con ningún tratamiento sistémico otorgado. Se observó una tendencia a menor SLE en las pacientes que no lograron ser intervenidas quirúrgicamente, con 21 meses para las pacientes sin cirugía contra 65-69 meses con las pacientes con alguna modalidad quirúrgica, sin hacer diferencia significativa entre el tratamiento quirúrgico conservador y radical. Ver Gráfica 4 y tablas 5 y 6.



Gráfica 5. Supervivencia Libre de Enfermedad por Tratamiento Quirúrgico.

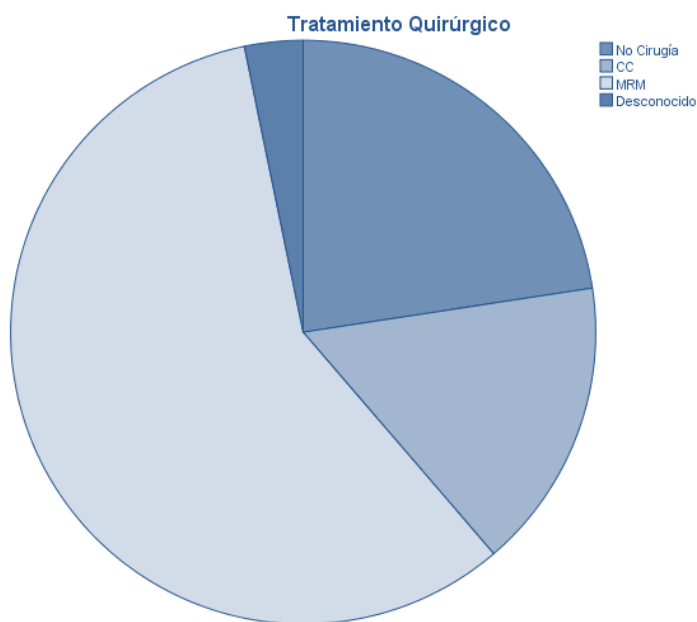
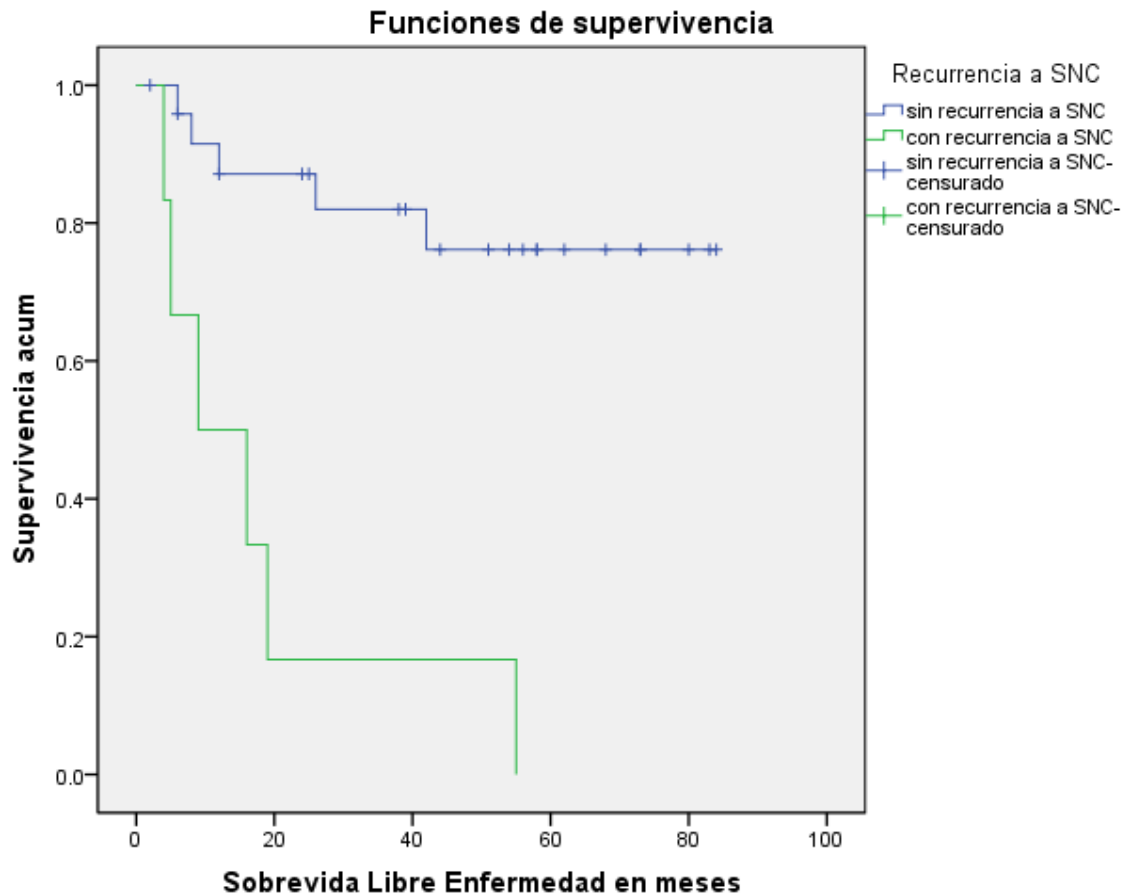


Gráfico 6. Tratamiento Quirúrgico

Objetivo del Tratamiento Sistémico		
	Frecuencia	Porcentaje
Neoadyuvante	10	32.3
Adyuvante	17	54.8
Paliativo	3	9.7
Vigilancia	1	3.2
Total	31	100.0

Tabla 5. Objetivo del Tratamiento Sistémico



Gráfica 5. Supervivencia Libre de Enfermedad asociado a recurrencia a SNC

De manera consistente, la recurrencia a SNC toma un papel importante en deterioro de la SLE, observando una media de 43 meses para los pacientes sin recurrencia a SNC, y con 18 meses para las pacientes que presentaron afección a este sitio, siendo significativamente estadístico, por lo que se reitera el especial interés en este punto. Ver Gráfica 4.

Como objetivo secundarios se evaluó la supervivencia libre de progresión la cual tuvo una media de 10.9 meses, y una mediana de 8.5 meses.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es actualmente un serio problema de salud pública. Es una enfermedad con una gama de presentación heterogénea y compleja. Tanto de manera global como a nivel nacional corresponde el principal diagnóstico oncológico en la mujer y corresponde a la segunda causa de muerte en mujeres a nivel mundial. Los principales índices de mortalidad por esta neoplasia afectan predominantemente a países en desarrollo.ⁱⁱ

Un grupo de pacientes con especial interés es el de pacientes jóvenes, determinado por las mujeres menores de 40 años, que en la literatura existente se ha observado características clínicas y biológicas particulares y que impactan directamente en el pronóstico de las pacientes. Así mismo, el subgrupo de pacientes menores de 40 años con perfil biológico triple negativo, definido como ausencia de expresión de receptores de estrógeno y progesterona, así como negatividad para Her2, ha sido un punto de interés para estudio por mostrar factores pronósticos adversos conocidos como EC más avanzadas al diagnóstico, afección ganglionar, invasión linfovascular y comportamiento a la recurrencia que afectan directamente el pronóstico de las pacientes.^{ix} Sin embargo no hay publicaciones que valoren específicamente este subgrupo de pacientes.

El presente análisis fue tomado de la base de datos del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI de pacientes diagnosticadas y tratadas en el Servicio de Oncología Médica del periodo del primero de enero de 2009 al treinta y uno de diciembre de 2014.

De acuerdo a lo reportado en la literatura, del 5 a 7% de los diagnósticos de ca de mama se encontrarán en pacientes menores de 40 años, que difiere con nuestros resultados correspondiendo al 2.4% de la población. En el rubro de pacientes menores de 30 años, la literatura describe el 0.65%, y nuestros resultados muestran 0.75% que concuerdan con la información en otras poblaciones latinas. ^{vii}

Respecto a la edad de presentación, en otras poblaciones de Latinoamérica se ha descrito predominancia en el rubro entre 36-40 años (66% de los casos), mientras que un estudio del Hospital ABC en nuestra población mexicana reporta una edad promedio de 31 años. ^{xxiv, xxxi} Los resultados observados en este análisis muestran concordancia con el estudio del Hospital ABC con 32 años para el grupo de pacientes menores de 40 años, y de 31 años para las pacientes que además son triple negativo. Los resultados observados es que la edad de diagnóstico más frecuente es de 31 a 35 años, representando hasta un 52% de las pacientes menores de 40 años, y un 64.5% para las que además tienen perfil biológico TN. ^{xxxii} Esto traduce que en la población mexicana se presentan estos casos en edades más jóvenes a las descritas en la literatura, lo cual es un punto importante sobre todo en las pacientes de riesgo para el inicio del screening.

Se ha observado que de manera global en las pacientes con perfil biológico triple negativo, sobre todo en las pacientes jóvenes, una fuerte asociación a mutaciones de BRCA1 y BRCA2, asociado a antecedentes familiares de ca de mama y otras neoplasias con tendencia hereditaria de la enfermedad, lamentablemente en nuestra institución no contamos con el recurso para el análisis genético de estas pacientes, aunque la recomendación siempre será el consejo genético ante un diagnóstico de ca de mama en pacientes menores a 40 años, sobre todo con perfil biológico triple negativo. ^{xxii}

Aspectos relacionados con los antecedentes de la paciente como Enfermedad benigna de la mama, Tabaquismo y alcoholismo no tuvieron ningún impacto en el pronóstico y SLE de las pacientes, no han sido implicados en la literatura, lo que coincide con los resultados de este estudio.

De manera uniforme los estudios en otras poblaciones se describen predominantemente la histología ductal, y de manera menos frecuente la histología medular. En el grupo estudiado se observó histología ductal en el 77.4% de los casos, que coincide con la literatura publicada.^{xxiv, xxxi}

Respecto a las EC al diagnóstico, en el grupo estudiado predominó de manera igualitaria la EC II en el 35.5% de las pacientes, mayormente IIA con 19.4% seguido de las EC III que corresponden al 35.5% de los casos (EC IIIA 12.9%, IIIB 9.7% y IIIC 12.9%), que difiere en porcentaje con la literatura en América Latina, pero coincide en que la mayor frecuencia se da en EC II.^{xxix- xxxi} La EC cobra relevancia estadística en SLE comparando Las etapas tempranas (in situ y EC I) comparada con las etapas localmente avanzadas (II y III), mostrando p significativa y haciendo curva en el análisis de SLE. En los resultados de este análisis la afectación con T2 fue la más frecuente, seguido por T3 con 32.3% y 25.8% de los casos, respectivamente, lo que muestra diagnóstico con tumores grandes, que se ve reflejado en el principal síntoma, que es el tumor palpable, observado en el 90.3% de los casos, que coincide con la literatura Venezolana reportada.^{xxiv}

Otro punto importante es la afección ganglionar, la cual se reporta en este estudio del 64.5% que es una cifra mayor que la reportada en la literatura. La implicación pronóstica es evidenciada por resultados estadísticamente significativos en la SLE en detrimento de las pacientes que presentan enfermedad ganglionar al diagnóstico, comparado con las

pacientes que no tuvieron afectación ganglionar, con media de SLE de 26 meses comparado con 68 para las pacientes sin afección ganglionar.^{xxv} La afección ganglionar es un factor adverso en el pronóstico, e impacta directamente en las decisiones terapéuticas, sobre todo en el inicio con tratamiento Neoadyuvante, para lograr mejores resultados quirúrgicos, así como el beneficio en supervivencia en las pacientes con respuestas patológicas completas.

La enfermedad metastásica al diagnóstico se evidencia en este estudio en un 9.7% de las pacientes con un pobre pronóstico, donde la enfermedad en Sistema Nervioso Central cobra un papel importante.

Otro factor pronóstico adverso descrito es la invasión linfovascular. Los resultados encontrados con invasión linfática es en el 64.5% de los casos, e invasión vascular en el 54.8% de las pacientes evaluadas. En los resultados del análisis observamos una media de SLE de 76 meses para las pacientes sin IL comparada con 45 meses cuando se tiene presente este factor adverso, los resultados con p significativa.

Se hizo evaluación de los múltiples tratamientos recibidos en este grupo de pacientes. En lo que respecta al tratamiento quirúrgico, un porcentaje considerable no fue candidata a cirugía, lo que corresponde al 22.6% de las pacientes. La cirugía con intento curativo se realizó en el 74.2% de las pacientes, predominando la MRM en un 58.1%. Un estudio realizado en este Hospital realizó el análisis de la recurrencia ganglionar con el tipo de cirugía realizada en las pacientes con cáncer de mama. Las conclusiones para EC I y II apoyan a que la CC es una opción en este subgrupo de pacientes, quedando controversial para EC mayores. Se hace énfasis que la EC sigue siendo un factor pronóstico independiente al tratamiento quirúrgico recibido. La recurrencia observada en

el trabajo antes descrito fue del 2.2%, mientras que en nuestro estudio es de 3.2%, y las recurrencias locales en un 12.8% la cual es una cifra mayor a la antes evaluada, lo que es un punto de cuestionamiento en cuanto al tipo de tratamiento quirúrgico adecuado para este subgrupo de pacientes, quedando como punto a valorar si habría beneficio de otorgar cirugías radicales exclusivas a pacientes jóvenes con perfil TN.

Por la alta frecuencia en la que encontramos enfermedad localmente avanzada, con implicación ganglionar, en este estudio observamos que se otorgó tratamiento sistémico con intento Neoadyuvante en un 32.3% de las pacientes. El tratamiento adyuvante se ofreció en un 54.8% que corresponde a la mayoría de las pacientes. El tratamiento paliativo en 9.7%. En cuanto al esquema ofrecido en este análisis observamos predominancia en los esquemas con antraciclinas y taxanos. Cabe destacar que la literatura describe que entre los 30 y 34 años con tumores de alto grado y receptores negativos se tiene una probabilidad del 26 a 28% de tener BRCA1 mutado, donde el platino tiene un papel importante, sin embargo por no contar con la evidencia de la mutación, en la institución no podemos hacer el uso de platino un estándar, sin embargo se reporta en este análisis una 2da línea con platino en el 3.2% de los casos. ^{xx}

Respecto al resto de esquemas de Quimioterapia usados en 2das líneas y posteriores, se describen esquemas con capecitabine, antraciclinas, taxanos, vinorelbine y gemcitabine. Todos estos fármacos recomendados por las guías tanto Americanas como Europeas para enfermedad metastásica. ^{xx}

Un punto relevante observado en este estudio es la recurrencia de la enfermedad. Al análisis de los resultados observamos que el 35.5% presenta recurrencia al momento de la evaluación, y cabe resaltar, que tiene discordancia con las pacientes con ca de mama de manera global, así como en los grupos estudiados con mujeres menores de 40 años

en América Latina, donde describen que la recurrencia tiene un comportamiento que afecta hígado en un 60%, pulmón en 40% y SNC en un 30%.^{xxv} Las pacientes con ca de mama menores de 40 años con perfil biológico TN de este estudio presentan como sitio principal de recurrencia el SNC que corresponde al 19.3% de todas las pacientes del estudio, y el 60% de todas las recurrencias. Con estos resultados, surgen nuevas hipótesis que tienen gran relevancia en el seguimiento y tratamiento de estas pacientes. Es indispensable realizar estudios prospectivos y preferentemente multicéntricos con mayor número de pacientes para evaluar la consistencia de estos datos, y el poder proponer alguna medida profiláctica, como es la Radioterapia a holocráneo y evaluar si tiene impacto en la supervivencia de estas pacientes, como se realiza en cáncer de pulmón de células pequeñas, donde la afectación a SNC oscila entre un 50 y 70% y es indicación para recibir RT a holocráneo profiláctica. Esta es una pregunta que estamos obligados a contestar con estudios prospectivos.

Por otro lado, el tratamiento con RT, también fue evaluado. El 29% de las pacientes no recibió RT. Mayormente se ofreció esta modalidad de tratamiento como adyuvancia, y un 12.9% requirió su uso con intento Neoadyuvante, lo que podríamos traducir en que ese grupo de pacientes no tuvo la respuesta esperada con esquema Neoadyuvante con tratamiento sistémico y requirió además que se sustentara el tratamiento con esta herramienta terapéutica. El 19.4% requirió tratamiento paliativo a SNC y una paciente por enfermedad ósea.

En los resultados se observó que la media de SLE para el grupo de pacientes fue de 38.4 meses, con mediana de 39 meses, que para EC II la media es de 52 meses, y para EC III de 33 meses, que comparando con el grupo de mayores de 40 años publicado en la literatura latina, es menor a la reportada.^{xxv}

Se lograron identificar factores pronósticos adversos para la SLE en este grupo estudiado de pacientes que corresponde con los ya antes descritos en la literatura. Los destacables son EC localmente avanzados (II y III), T4, afectación ganglionar e invasión linfática. Otro punto destacable y estadísticamente significativo, es menor SLE en pacientes que no pudieron ser sometidas a tratamiento quirúrgico con intento curativo, así como mayor recurrencia local que la reportada en el grupo de cáncer de mama, donde el papel de la cirugía conservadora resulta controversial. Y el tercer punto muy importante y a considerar para estudios posteriores es la incidencia de progresión a nivel de sistema nervioso central, ya que la mayoría de las recurrencias y en un alto porcentaje ocurren en este sitio, donde deberá sustentarse de manera prospectiva y multicéntrica el beneficio de posible RT a holocráneo profiláctica. Este es un tema que vale la pena darle seguimiento en breve.

CONCLUSIÓN

El cáncer de mama en pacientes jóvenes con perfil TN sigue siendo un subgrupo, que a pesar en los avances de screening, tratamiento y seguimiento, no hemos podido modificar la evolución natural con pobre pronóstico con una media de supervivencia libre de enfermedad de 38 meses, que se modificara de acuerdo a los diferentes factores pronósticos. Se siguen haciendo diagnósticos en EC localmente avanzadas (70% casos), con tumores grandes (74.3% de los casos), con afección ganglionar (54.8%) y gran porcentaje con invasión linfática (64.5%) que está bien demostrado que conlleva a deterioro del pronóstico y desenlace de estas pacientes. Múltiples esfuerzos continúan en descubrir las mejores estrategias terapéuticas, y ahora cobra importancia también la evidencia que la afección a SNC (19.3% de las pacientes, 60% de todas las recurrencias) es de los principales temores en estas pacientes, donde valdrá la pena hacer énfasis en estudios posteriores, de preferencia prospectivos y multicéntricos a evaluar medidas profilácticas que puedan mejorar la supervivencia. La edad de presentación es en mujeres mucho menores, en este Hospital de 31 años, con predominancia en el rubro de 30-35 años, por lo que las pacientes en riesgo de mutaciones genéticas de BRCA1 principalmente, deberían ser consideradas a un screening más precoz, evitando así las EC localmente avanzadas que impactan directamente en la SLE independiente del tratamiento otorgado. Esa es una debilidad de nuestra institución donde no contamos con esta herramienta para clasificación de las pacientes. El papel de la cirugía en estas pacientes sigue siendo la piedra angular y el papel de las cirugías conservadoras en las EC localmente avanzadas sigue siendo controversial.

BIBLIOGRAFIA

-
- ⁱ Globocan 2012. Fast Stats. Most frequent cancers: both sexes. http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site_prev.asp?selection=3152&title=Breast&statistic=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 (Accessed on December 12, 2013).
- ⁱⁱ Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Consultado el 15 de enero de 2012]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>
- ⁱⁱⁱ Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cancer mamario, Sexta revision, Colima 2016
- ^{iv} Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud (2011). Anuarios de morbilidad
- ^v Palacio LS, Lazcano E, Allen B, Hernández M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979–2006. *Salud Pública Mex* 2009;51(supl. 2):S208–S218.
- ^{vi} SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Junio 2011. Secretaría de Salud, Subsecretaría De Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General De Epidemiología.
- ^{vii} Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2007;9:R6.
- ^{viii} Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, et al. Quantitative hormone receptors, triple-negative breast cancer (TNBC), and molecular subtypes: A collaborative effort of the BIG-NCI NABCG. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 1008).
- ^{ix} Goldhirsch A, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* 24: 2206–2223, 2013
doi:10.1093/annonc/mdt303
- ^x Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1938
- .
- ^{xi} Swain S. Triple-Negative Breast Cancer: Metastatic Risk and Role of Platinum Agents 2008 ASCO Clinical Science Symposium, 2008. June 3, 2008
- ^{xii} 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;109:1721-1728

-
- ^{xiii} Livasy CA, KAraca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19:264.
- ^{xiv} Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol.* 2008;216:141-150.
- ^{xv} Trivers KF, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control.* 2009 Sep;20(7):1071-82. Epub 2009 Apr 3
- ^{xvi} Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis.* 2013;5:S2–S8.
- ^{xvii} Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26:3324–3330.
- ^{xviii} Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006;24:2028–2037.
- ^{xix} Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:1060–1096.
- ^{xx} Malone KE, Daling JR, Neal C, et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer* 2000;88:1393–1402.
- ^{xxi} Hernández, Dimas E; Borgas, Rafael; Bentancourt, Luis. Cáncer de mama en mujeres de edad media evaluación de los factores de riesgo. *Rev. Venez. Oncol* 2011;23(4):238-245.
- ^{xxii} Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 2002;20:2310–2318.
- ^{xxiii} Hernández, Dimas E; Borgas, Rafael; Bentancourt, Luis. Cáncer de mama en mujeres de edad media evaluación de los factores de riesgo. *Rev. Venez. Oncol* 2011;23(4):238-245.
- ^{xxiv} Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* 2010;12:212.
- ^{xxv} León, Linerys; Palencia, Hilda; Socorro, Grace; Pacheco, César; Rodríguez, Argimio. Cáncer de mama en mujeres jóvenes características clínicas y patológicas. *Rev. Venez oncol* 2012; 24(3):226-230.
- ^{xxvi} Rondilón, Mónica; Jofre, Silvia; Jovtis, Silvia L; Morena, Federico. Evolución del cáncer de mama en pacientes menores de 35 años. *Rev. Argent cancerol* 1992;20(4): 147-8.

^{xxvii} Bharat A, Aft RL, Gao F, Margenthaler JA. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or =40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol* 2009;100:248–25.

^{xxviii} Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009;208:341–347.

^{xxix} Hartman M, Czene K, Reilly M, et al. Genetic implications of bilateral breast cancer: a population based cohort study. *Lancet Oncol* 2005;6:377–582.

^{xxx} Lee KD, Chen SC, Chan CH, et al. Increased risk for second primary malignancies in women with breast cancer diagnosed at young age: a population-based study in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2647–2655.

^{xxxi} Gerson R, Serrano A, Flores F, et al. Cáncer de mama en pacientes menores de 35 años/ Breast cancer in patients under 35 years of age. *An. Méd Asoc. Méd. Hosp. ABC* 1997; 42(2): 50-8.

^{xxxii} Tesis: Recurrencia axilar en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana tratadas con mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela negativo. Num. de Registro 2012-458. Dr. Hugo Ríos Barba. 2012.

^{xxxiii} Tesis: Concordancia de los hallazgos por imagen con el reporte histopatológico en la detección de la recurrencia locorregional por cáncer de mama tratado. Num. de registro 2013-503. Dra. María del Carmen Jiménez Reyes. 2013.

^{xxxiv} Tesis: Recurrencia de cáncer de mama en pacientes tratadas con cirugía conservadora. (experiencia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI). Num. de Registro 2013-476 ej.2. Dr. Ignacio Jaime Pérez Martínez. 2013.

^{xxxv} Tesis: Sobrevida libre de progresión en mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de Her2 en tratamiento de primera línea con quimioterapia y Trastuzumab. Num. de Registro 2015-385 ej. 2. Dr. José Adalberto Toriz Hernández. 2015.

^{xxxvi} Tesis: carcinoma ductal in situ residual en la pieza quirúrgica como factor pronóstico de sobrevida libre de recurrencia posterior a quimioterapia secuencial Neoadyuvante con antraciclinas y taxanos en cáncer de mama localmente avanzado en el Hospital de Oncología del CMN SXXI: Cohorte histórica. Num. de Registro 2013-493. Dr. Irineo Domínguez Gabriel. 2013.

^{xxxvii} Tesis: porcentaje de respuesta patológica completa con quimioterapia Neoadyuvante asociada a Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo, estudio descriptivo en Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, periodo enero 2008 a diciembre 2013. Num. de Registro 2015-569. Dr. Juan Pablo Feregrino Arreola. 2015.

^{xxxviii} Tesis: Porcentaje de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama: etapa clínica III y perfil biológico triple negativo, sometidas a quimioterapia neoadyuvante en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de enero 2009- Enero 2014. Num. de Registro 2015-575 ej. 2. Dra Lizbeth Greter Arroyo Rendón. 2015.