



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA #3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”**

**“INCIDENCIA Y COMPORTAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN
LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD. HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA #3 DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA”**

Registro: R -2016-1905-85

TESIS

Que para obtener el título de médico especialista en Ginecología y Obstetricia

Presenta

Dra. Cinthya Priscilla Castellanos Durán

Asesor

**Dra. Verónica Gutiérrez Osorio
Dr. Víctor Hugo Villafaña Vázquez
Dr. Christian Moctezuma Meza**

Ciudad de México

Mayo del 2017



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.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Dra. Verónica Gutiérrez Osorio
Área de adscripción: HGO #3 La Raza
Domicilio: Av. Vallejo 266-270 Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México
Teléfono: 5515044112
Correo electrónico: verónica_4023@yahoo.com.mx
Área de Especialidad: Patología Quirúrgica y Citopatología

INVESTIGADORES ASOCIADOS ADSCRITOS AL IMSS

Nombre: Dr. Víctor Hugo Villafaña Vázquez
Área de adscripción: HGO #3 La Raza
Domicilio: Av. Vallejo 266-270 Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México
Teléfono: 5519484230
Correo electrónico: villafanavicmd@gmail.com
Área de Especialidad: Cirujano Oncólogo

Nombre: Dr. Christian Moctezuma Meza
Área de adscripción: HGO #3 La Raza
Domicilio: Av. Vallejo 266-270 Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México
Teléfono: 5534507722
Correo electrónico: mocte26@hotmail.com
Área de Especialidad: Ginecología Oncológica

INVESTIGADORES ASOCIADOS NO ADSCRITOS AL IMSS

Nombre: Dra. Cinthya Priscilla Castellanos Durán
Área de adscripción: Residente HGO #3 La Raza
Domicilio: Av. Vallejo 266-270 Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México
Teléfono: 3315708857
Correo electrónico: cipris_21@hotmail.com
Área de Especialidad: Ginecología y Obstetricia

UNIDAD (ES) Y DEPARTAMENTO (S) DONDE SE REALIZARA EL PROYECTO

Unidad: Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 del CMN La Raza

Delegación: Norte

Dirección: Avenida Vallejo 266 Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco
Ciudad de México

Ciudad: Ciudad de México

FECHA DE ELABORACION DEL PROTOCOLO:

Septiembre 2016

Firmas de autorización

Dra. Verónica Gutiérrez Osorio
Asesor de Tesis

Dr. Juan Antonio García Bello
Jefe de la División de Investigación en Salud
UMAE HGO No. 3 “La Raza” IMSS

Dra. Verónica Quintana Romero
Coordinadora de Enseñanza en Salud
UMAE HGO No. 3 “La Raza” IMSS

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de la División de Enseñanza e Investigación en Salud
UMAE HGO No. 3 “La Raza” IMSS

DEDICATORIA

Esta tesis es fruto de un arduo trabajo, de esfuerzo constante y sacrificio; que solo fue posible gracias al apoyo incondicional que siempre me brindó mi familia.

Esta tesis se la dedico con todo mi amor y cariño a mis hermanas Bárbara y Cristina, por su disponibilidad y eficiente ayuda en lo material y económico; y a mis cuates queridos Cristian y Paulina que siempre me brindaron su apoyo y con su entusiasmo me motivaron a la superación.

Con principal mención a mis padres, los principales promotores de mis sueños, de los que siempre he obtenido la fuerza y la motivación para seguir adelante. Gracias a mi Padre que con su paciencia y dedicación logro hacer de mí una persona exitosa y competitiva. Gracias a mi madre que con sus consejos me ha hecho una mujer fuerte, de valores y buenos sentimientos, características que distinguen en el quehacer médico. Sin olvidar el hecho de que a pesar de sus múltiples ocupaciones, siempre está dispuesta a ayudarme, sin importar lo que eso implique.

Gracias a mis maestros y amigos, que a lo largo de este proyecto llamado especialidad, me han brindado sus enseñanzas, comprensión y ayuda en los momentos difíciles, pero principalmente por su empatía y solidaridad.

ÍNDICE

APARTADOS	PAGINAS
Resumen	7- 8
Abstract	9
Marco teorico	10- 19
Planteamiento del problema	20
Pregunta de investigación	21
Justificación	22
Objetivo	23
Hipótesis	24
Tipo de estudio y diseño	25
Criterios de selección	26
Variables de estudio y descripción operacional	27- 28
Población, muestra y método de muestreo	29
Material y métodos	30
Análisis estadístico	31
Consideraciones éticas	32- 33
Recursos humanos y financiamiento	34- 36
Resultados	37- 44
Discusión	45- 46
Conclusiones	47
Referencias bibliográficas	48- 51
Anexos	52- 54

TITULO: "INCIDENCIA Y COMPORTAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD. HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA #3 DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

Autores: Castellanos Durán Cinthya Priscilla, Gutiérrez Osorio Verónica, Villafaña Vázquez Víctor Hugo, Moctezuma Meza Christian

Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 del Centro Médico Nacional "La Raza"

RESUMEN

El cáncer de mama involucra tumores muy heterogéneos caracterizados por un amplio espectro clínico, patológico y características moleculares.

Los tumores con fenotipo triple negativo se asocia a subtipos histológicos agresivos y de alto grado, y suelen diagnosticarse en estadios avanzados y se caracterizan por tener un peor pronóstico, con mayor porcentaje de recurrencias locales y de metástasis tempranas.

Objetivo: Determinar la Incidencia y el comportamiento del cáncer de mama triple negativo en un periodo de 5 años en La Unidad de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional "La Raza" Hospital de Ginecología y Obstetricia #3.

Métodos: Se trata un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal. Para el análisis estadístico se realizó estadística descriptiva.

Resultados: De un total de 5366 pacientes con cáncer de mama, en el periodo comprendido del 14 de enero del 2011 al 29 de marzo del 2016, se encontraron 764 pertenecientes al grupo de triple negativo. Se excluyeron 98 pacientes. Con un total de 666 pacientes se encontró que la edad de presentación más frecuente oscila entre 40- 59 años. 80.23% de tipo ductal, siendo el mayor número de detecciones en estadios clínicos localmente avanzados con un 67.87%, recibiendo un 55.26% neoadyuvancia. El 42% de las pacientes presento algún tipo de metástasis en el tiempo del estudio, siendo la metástasis locorregional la más frecuente con 9.3%, al momento del estudio se encontraban 88.44% de supervivencia.

Conclusiones: Con este estudio se encontró que las características y el comportamiento del cáncer de mama triple negativo en nuestra población es muy similar a lo reportado en la literatura, con un porcentaje de triple negativo del 14.23%, con cifras similares en cuanto a tipo histológico, con un 80.23% para el ductal infiltrante y en su mayoría detectado en estadios clínicos avanzados. Se describe además que la edad de presentación en la población mexicana es menor a lo reportado en países anglosajones siendo esta de 51.2% para las pacientes de 40- 59 años.

ABSTRACT

Breast cancer involves very heterogeneous tumors characterized by a broad clinical, pathological spectrum and molecular characteristics.

Tumors with a triple negative phenotype are associated with aggressive and high-grade histological subtypes, and are usually diagnosed in advanced stages and are characterized by a worse prognosis, with a higher percentage of local recurrences and early metastases.

Objective: To determine the incidence and behavior of triple negative breast cancer in a period of 5 years in the High Specialty Unit of the National Medical Center "La Raza" Hospital of Gynecology and Obstetrics # 3.

Methods: This is an observational, retrospective, descriptive, cross-sectional study. Statistical analysis was performed for statistical analysis.

Results: Of a total of 5366 breast cancer patients, in the period from January 14, 2011 to March 29, 2016, we found 764 belonging to the triple negative group. 98 patients were excluded. With a total of 666 patients it was found that the most frequent age of presentation is between 40 and 59 years old. 80.23% of ductal type, with the highest number of detections in locally advanced clinical stages with 67.87%, receiving 55.26% neoadjuvancy. 42% of the patients presented some type of metastasis in the time of the study, with locoregional metastasis being the most frequent with 9.3%, at the moment of the study they were 88.44% of survival.

Conclusions: This study found that the characteristics and behavior of triple negative breast cancer in our population is very similar to that reported in the literature, with a triple negative percentage of 14.23%, with similar numbers in terms of histological type, With 80.23% for the infiltrating ductal and most detected in advanced clinical stages. It is further described that the age of presentation in the Mexican population is lower than that reported in Anglo-Saxon countries, with 51.2% for patients aged 40-59 years.

MARCO TEORICO

El cáncer de mama es un problema de salud pública tanto a nivel mundial como nacional, y representa una de las principales causas de muerte y discapacidad entre las mujeres de países en vías de desarrollo. (1)

El cáncer de mama describe a un grupo heterogéneo de enfermedades con marcadas diferencias biológicas y diverso comportamiento clínico. Si se toma en cuenta una parte de las características biológicas, se sabe que involucra distintos perfiles de expresión genética, los cuales se han agrupado en subtipos con similares características clínicas y biológicas. A pesar de que inicialmente estos subtipos fueron identificados por costosos estudios de microarreglos de ADN, actualmente es posible llegar a una aproximación mediante el estudio inmunohistoquímico de marcadores de receptores de estrógeno, de progesterona y HER2. (1)

La inmunohistoquímica (IHQ), es un estudio histopatológico fundamentado en inmunotinción que genera la formación del complejo antígeno–anticuerpo. Este método determina varios subtipos de cáncer de mama, que se diferencian en su patrón de expresión genética. (2)

Se ha reconocido que en nuestro país, el cáncer de mama se diagnostica en edades más jóvenes en comparación con lo reportado en otras poblaciones. La edad promedio al diagnóstico en mujeres mexicanas es de 50 años, lo que representa una década menor que en la población anglosajona y europea. (2)

En distintas series mexicanas se informa que el 50% de las mujeres con cáncer de mama tienen una edad menor a 50 años al diagnóstico, en contraste con 22% en la población caucásica. Los resultados de estos estudios sugieren que la pobre supervivencia asociada con la edad joven no sólo se debe a la gran proporción de cáncer de mama triple negativo, sino también al pobre pronóstico en los subgrupos más prevalentes de cáncer de mama RH-*pos*/HER2-negativo. La importancia de esta incrementada proporción de casos en mujeres jóvenes radica en que el diagnóstico y comportamiento generalmente es más agresivo, con un número desproporcionado de años vida perdidos debido al cáncer. Esto se debe a la frecuente presentación al diagnóstico en etapas avanzadas y a mayores tasas de recaídas sistémicas en cualquier estadio clínico en comparación con las mujeres postmenopáusicas. (2) Para este

grupo de mujeres, el tratamiento oncológico puede tener repercusiones adicionales a las que presentan las pacientes de mayor edad. Esto implica desarrollo profesional, social y familiar. Los hijos pequeños pueden verse particularmente afectados, sobre todo ante una muerte prematura, con la consecuencia de orfandad a edades muy tempranas. Si, además, la mujer funge como pilar económico de la familia, el impacto puede ser devastador. (3)

De manera particular, la calidad de vida de las mujeres jóvenes es comúnmente afectada por efectos físicos del tratamiento (como menopausia prematura, infertilidad, osteoporosis y ganancia de peso), efectos psicológicos (como alteraciones en la imagen corporal, el desempeño cognitivo, y la constante amenaza de recurrencia y muerte prematura) y efectos sociales (como la vida laboral, la relación de pareja, el cuidado de los hijos y la estigmatización), algunos con repercusiones después de años del término del tratamiento oncológico. (4)

Es por ello que se considera de vital importancia conocer de manera estadística la población femenina afectada en nuestro medio, de cáncer de mama específicamente cáncer de mama triple negativo, en nuestras pacientes tratadas en el servicio de Oncología del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Medico La Raza en el periodo de 5 años, para conocer la casuística en base a la incidencia, así como los tipos histológicos y estadios clínicos más frecuentes, el tratamiento médico y quirúrgico otorgado a cada caso, así como el pronóstico y la supervivencia para poder brindar mejor calidad en la atención y detección oportuna.

En México, el cáncer de la glándula mamaria es la neoplasia maligna no cutánea más común en el sexo femenino. (5) Ocupa el primer lugar como cáncer invasor y el primero en mortalidad desde el año 2006. Se considera que una de cada cuatro personas sufrirá de esta patología en algún momento de su vida (6).

A pesar de que la mayor parte de los casos de cáncer mamario se diagnostica en un estadio inicial, el riesgo de muerte de las pacientes afectadas sigue siendo considerable (15 al 30% a 10 años), lo cual hace indispensable la búsqueda constante de nuevos factores pronósticos como complemento de los clásicos hallazgos clínico-patológicos e inmunohistoquímicos hasta hoy evaluados, con el objetivo de optimizar el pronóstico de estas pacientes. (6) En el informe

histopatológico del carcinoma mamario es necesario consignar los factores de importancia pronóstica, como el tipo de tumor, el tamaño, el grado histológico y nuclear, incluida y la premiación a vasos sanguíneos o linfáticos. (6) En la actualidad, el estudio inmunohistoquímico para valorar la expresión de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y el HER-2/neu es parte obligada del protocolo de factores de conducta biológica y norma para el tratamiento complementario. (7)

El uso de la IHQ, ejerce un impacto sobre el pronóstico, tratamiento y supervivencia de las pacientes con patología mamaria maligna por ofrecer una visión del riesgo y la terapéutica a seguir. (8)

La aplicación de nuevas técnicas de biología molecular ha hecho posible el análisis de los genes que conforman los carcinomas mamarios en cinco grupos, de acuerdo con los luminal A, luminal B, luminal C o similar a la mama normal, el positivo para HER-2/neu y el carcinoma mamario con inmunofenotipo semejante al de la célula basal (CMISCB). (8) Los primeros dos tipos muestran expresión variable de receptores hormonales y son negativos para HER-2/neu, lo cual tiene un valor predictivo en la respuesta a los bloqueadores de estrógenos; el luminal C expresa receptores hormonales y HER-2/neu, lo que lo hace resistente al tratamiento con antiestrógenos; el cuarto grupo se distingue por sobreexpresión del gen *cerbB-2* y la falta de expresión de receptores hormonales; y el último grupo, que se designa "triple negativo", por su falta de expresión de ambos receptores hormonales y HER-2/neu. Estos cinco grupos tienen un significado pronóstico potencialmente diferente. (9)

El carcinoma mamario con inmunofenotipo similar al de células basales corresponde al último grupo (triple negativo) y se considera el de peor pronóstico. Adicionalmente, estos tumores comparten algunas características morfológicas, como alto grado nuclear e histológico y necrosis; indicios que se correlacionan con la morfología y la inmunohistoquímica de triple negativo. El cáncer de mama triple negativo es por lo general de alto grado, y la histología más común es el carcinoma ductal infiltrante. (10)

Entre el 75% y el 80% de los cánceres de mama son positivos para los receptores hormonales de estrógenos o progesterona, y entre el 15% y el 20% son positivos para el HER2. El

porcentaje remanente de entre el 10% y el 15%, representa los carcinomas de mama triple negativo (CMTN). (10)

Según la estadística revisada, un tercio de las mujeres con cáncer de mama fueron CMTN, es decir no expresan ninguno de los marcadores inmunohistoquímicos estudiados. (10)

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una entidad que ha capturado mucho la atención de los investigadores y clínicos debido a su complejidad y resultados terapéuticos discordantes con los descritos para otros tipos de cáncer de mama. (11) Es así que el uso de la inmunohistoquímica en la práctica oncológica habitual es, por el momento, la única manera de aproximarse a la identificación del CMTN. (11)

El CMTN, Definido como “un estado inmunohistoquímico para cánceres con biología y conducta clínica heterogénea” (11) reconocidos como de peor pronóstico, solo pueden ser tratados con quimioterapia, sin opción a tratamientos hormonales o blanco específicos hasta este momento. (12) Más del 80% de las pacientes de este subgrupo de edad se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad (13)

La distribución de los subtipos de cáncer de mama en una población está influenciada por la etnia, la edad y medio ambiente. Los afroamericanos y los hispanos tienen mayor incidencia de CMTN. Del millón de casos de cáncer de mama que cada año se diagnostica en el mundo, aproximadamente 170 000 corresponden a CMTN. (14)

La expresión de genes también ha revelado que el gen supresor tumoral p53 y varios genes de reparación del ADN, en particular los genes BRCA, o bien se encuentran mutados o expresados de forma aberrante en el cáncer de mama triple negativo. Estas características moleculares pueden tener implicaciones para la sensibilidad a la quimioterapia de platino y otros agentes que directamente dañan el ADN. (14)

En las pacientes diagnosticadas de un cáncer de mama fenotipo CMTN sin antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario, el riesgo de ser portadoras de una mutación varía entre un 4% y un 5%. Las portadoras de la mutación del gen BRCA1 presentan un riesgo de desarrollar CMTN entre un 60% y un 80%. (15)

La mayoría de los cánceres de mama que se presentan en el contexto de una mutación germinal en el gen BRCA1 son triple negativo. A la luz de la asociación de mutaciones BRCA1 en particular con cáncer de mama triple negativo, se recomienda que las mujeres diagnosticadas a los 60 años o más jóvenes con un cáncer de mama triple negativo sean sometidas a pruebas de mutación BRCA independientemente de los antecedentes familiares. A todos los pacientes con cáncer de mama triple negativo (a cualquier edad) se les debe enviar a un especialista en genética para discutir las pruebas genéticas. (15)

La conducta biológica del CMTN suele ser más agresiva y con una mayor tendencia a presentar metástasis, comparada con los otros subtipos de cáncer de mama, las cuales son precoces por diseminación hematológica, predominando las metástasis viscerales a distancia (hígado, pulmón y sistema nervioso central), asimismo, con recurrencias tempranas y con mayor riesgo de muerte, con respecto a los tumores dependientes de hormonas. (16) El fenotipo triple negativo reúne a un grupo de enfermedades con conductas biológicas diferentes, de epidemiología no claramente precisada. Pero que comparten un abordaje diagnóstico y terapéutico similar. (16)

El CMTN es un término derivado del uso de la inmunohistoquímica, es un inmunofenotipo, a diferencia del cáncer de mama tipo basal que es un término derivado del uso de las expresiones genéticas en microarreglos; es decir, es un fenotipo molecular. Sin embargo, no todos los CMTN son de tipo basal, pues se ha determinado hasta seis tipos moleculares diferentes y cada uno responde de forma distinta a la quimioterapia. (16)

El diagnóstico, manejo y seguimiento del CMTN es un reto para el oncólogo clínico, porque apesar de las altas tasas de respuesta a la quimioterapia, estas no son prolongadas, los resultados iniciales favorables son cortos por mecanismos de resistencia que se desarrollan en forma precoz, siendo esta la paradoja del CMTN. Es por ello que las investigaciones sobre esta neoplasia están principalmente orientadas a la búsqueda de biomarcadores terapéuticos, con resultados limitados hasta la actualidad. (16)

En la actualidad, el tratamiento sistémico es fundamentalmente con quimioterapia tradicional, sin blancos terapéuticos definidos y con resultados controversiales. (16)

De lo expuesto, se puede concluir que el tratamiento sistémico con quimioterapia, en especial doxorubicina y taxanos, es fundamental, aunque los resultados son controversiales, con buenas respuestas iniciales, pero con menos sobrevida que otros cánceres de mama. El pronóstico empeora si luego de la neoadyuvancia hay enfermedad residual, y peor aún si hay enfermedad residual luego de la cirugía. (17)

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Existe una relación muy importante con la ascendencia racial. Representa aproximadamente el 21% de todos los cánceres de mama en población afroamericana y el 15% de todos los cánceres de mama en las naciones de origen anglosajona. En población latina se han descrito también alta incidencia de este tipo de cánceres, con una frecuencia de 21,3% en Perú; de 24,6% en Venezuela; de 23,1% en México, y de 27% en Brasil. Se han observado, además, tasas más altas de CMTN en mujeres jóvenes, que podría estar asociados con una mayor probabilidad de mutación en el gen BRCA1. (18) Asimismo, se ha descrito una mayor incidencia de CMTN en mujeres de grupos socioeconómicos bajos. (19) Históricamente, la relación entre la obesidad y el cáncer de mama hormonal está claramente establecida. Se propone que la relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar cáncer de mama hormonal en las mujeres posmenopáusicas se debe al mecanismo de la conversión hormonal de las grasas periféricas a estrógeno por la enzima aromatasa. En contraste, como los cánceres triple negativo no tienen dependencia hormonal, su relación con el sobrepeso está en discusión. (19)

Desde el punto de vista epidemiológico, los factores de riesgo para este tipo de cáncer no están bien precisados, lo que impide estrategias de intervención claras. El embarazo temprano ha sido reconocido como un factor protector contra el cáncer de mama. Contradictoriamente, en el CMTN, la gestación parece ser un factor de riesgo importante. (19)

DIAGNÓSTICO DEL CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Debido a que el término triple negativo agrupa a un conjunto de cánceres de mama que reúnen una serie de criterios de exclusión, su diagnóstico no es tan sencillo como el interpretar la negatividad de un grupo de tres marcadores inmunohistoquímicos. (19) Se ha señalado un 5% de discordancia en inmunohistoquímica para HER2. Mientras que la evaluación de receptores

hormonales muestra una mayor discordancia, algunos estudios señalan que esta discordancia puede alcanzar hasta el 15%. Siendo el más difícil de reproducir, en una segunda evaluación por inmunohistoquímica, el fenotipo: receptor de estrógeno negativo / receptor de progesterona positivo (ER-/PR+). Una confusión muy frecuente es asignar el término triple negativo a los tumores de tipo basal o viceversa. (20)

Si bien una característica fundamental de los tumores basal-like es la combinación de negatividad de los receptores de estrógeno, progesterona y HER-2, conocida como triple-negativo, no por ello se debe asumir que todos los tumores triple-negativos son sinónimo de tumores basal-like. Se ha demostrado que no todos los tumores triple-negativos por inmunohistoquímica comparten el mismo perfil de expresión genética y molecular que los tumores basal-like. (21) Solo el 77% de los cánceres tipo basales son triple negativos, mientras que son tumores de tipo basal, el 71%-91% de los tumores triple negativo. (21)

El 85% de los CMTN por inmunohistoquímica son de tipo basal o basaloide. Los carcinomas de tipo basaloide presentan receptores de estrógeno, progesterona y HER2 negativos, además de tener tinción positiva para citoqueratinas mioepiteliales o de células basales CK 5/6 y 17. Se asume que estos tumores nacen de la capa externa o basal de los ductos de la mama (células mioepiteliales), de ahí su nombre. (21)

Entre las características clínico patológicas estudiadas, se encontró que los tumores de expresión basal-like presentaban tamaño tumoral mayor, alto grado de diferenciación tumoral y presencia de invasión linfovascular; todas ellas, características que se asocian a un mal pronóstico. (21)

Comúnmente, el CMTN está caracterizado por la ausencia de expresión de receptores de estrógenos y progesterona; no obstante, el punto de corte para definir a un tumor como positivo o negativo puede variar y algunos investigadores consideran que un tumor con una expresión de receptores hormonales menor del 10%, es negativo. Estos puntos de corte (entre 1 y 10%) permiten destacar a un subgrupo de CMTN, denominado borderline. (22)

Habitualmente la mitad de estos cánceres son de origen luminal, y la otra mitad tienen orígenes diversos. Para los tumores de tipo borderline, la evaluación clínica suele no ser útil para

elaborar un adecuado plan terapéutico; sin embargo, muchos investigadores recomiendan el uso de terapia antiestrogénica como una alternativa terapéutica. Por otro lado, el CMTN también es conocido como el “cáncer de mama del intervalo”, ya que se puede presentar en el intervalo entre dos mamografías. Sobre todo en pacientes jóvenes, en quienes la mamografía tiene una menor sensibilidad para detectar estos tumores, debido a que ellas tienden a presentar mamas más densas. (22)

HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA Y PRONÓSTICO

La historia natural del CMTN se ha redefinido en los últimos años. Okman et al. elaboraron una propuesta basados en una evaluación morfológica convencional, en ella se describen subtipos cuyas características biológicas varían, desde neoplasias de evolución lenta y menos agresivas, tal como las neoplasia apocrina bien diferenciadas, hasta neoplasias sumamente agresivas, como el carcinoma ductal invasivo indiferenciado no especificado de alto grado y de pésimo pronóstico. Se ha descrito que un cáncer de mama con dependencia hormonal suele presentar con más frecuencia metástasis óseas, con un periodo largo de posibilidades de recurrencia; en contraste, un CMTN presenta con más frecuencia metástasis viscerales, con un periodo corto a la recaída y una supervivencia global más corta, la cual puede ser menor a los 4 años. (22)

La estadificación clínica del cáncer de mama es idéntico en todos los subtipos de cáncer de mama utilizando el Comité Americano Conjunto sobre el Cáncer y la Unión Internacional contra el Cáncer (AJCC-UICC) tumor, nódulo, metástasis (TNM). (22)

A pesar de la agresividad de los cánceres triple negativo, si se obtiene respuesta patológica completa luego de la quimioterapia neoadyuvante, el pronóstico es muy bueno y similar a los otros subtipos de cáncer de mama. (22)

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL

El tratamiento locorregional del CMTN no es diferente a la de otros tipos de cáncer de mama invasivo. Aunque para este tipo de neoplasia se ha sugerido el manejo quirúrgico, no existe diferencias en la supervivencia a 10 años entre la mastectomía comparada con la cirugía conservadora. Una consideración específica sobre el tratamiento quirúrgico, es la opción de la

cirugía profiláctica en la mama contralateral en las pacientes con mutaciones en el gen BRCA1. Las recomendaciones para el uso de radioterapia posoperatoria no son diferentes a los otros subtipos de cáncer de mama. (23)

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

El tratamiento del cáncer de mama es multimodal, y la quimioterapia constituye el manejo primario recomendado para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y en terreno paliativo (4), pero como tratamiento inicial no es exclusivo de estas etapas, ya que tanto en etapas tempranas como en localmente avanzadas la QTneo reduce el tamaño tumoral, facilitando la realización de cirugías conservadoras, y permite evaluar la respuesta in vivo del tumor a la quimioterapia; la presencia de respuesta patológica completa se ha asociado a un incremento de la supervivencia global y libre de enfermedad (23)

Las estrategias de tratamiento actuales incluyen muchos agentes quimioterapéuticos, tales como las antraciclinas, taxanos, ixabepilona, y sales de platino, así como los agentes antiangiogénicos. Paradójicamente, los tumores de mama triple negativo pueden tener las mayores tasas de respuesta a una variedad de agentes de quimioterapia, a pesar de estar asociado con resultados más pobres en la supervivencia. Esto no permite, en la enfermedad avanzada, utilizar las tasas de respuesta a la quimioterapia como indicadores predictivos de supervivencia. (23)

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE Y ADYUVANTE

Para las mujeres con cáncer de mama triple negativo, la quimioterapia neoadyuvante es una alternativa razonable a la quimioterapia adyuvante (postoperatorio), particularmente en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que no son considerados operables en la presentación o que no son candidatos para la conservación de la mama al momento del diagnóstico. Para estos pacientes, la respuesta patológica completa se asocia con una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad. (24)

La quimioterapia adyuvante se recomienda para las mujeres con cáncer de mama triple negativo ≥ 0.5 cm o con cáncer de mama triple negativo con ganglios positivos (sin tener en cuenta el tamaño del tumor). Estos pacientes tienen un mayor riesgo de recaída en

comparación con otros fenotipos de cáncer de mama y no son candidatos para otras formas de terapia adyuvante (es decir, tratamiento o terapia endocrina dirigida al HER2). (24)

La respuesta patológica a la terapia neoadyuvante es el mejor predictor de sobrevida global. Los tumores triple negativo no solo son heterogéneos con respecto a la respuesta al tratamiento, sino también, con respecto a la supervivencia. Se han descrito diversidad de alteraciones genéticas en las lesiones residuales. (24)

METASTASIS

El riesgo de recidiva a distancia y la muerte alcanza su máximo aproximadamente tres años después del diagnóstico y disminuye rápidamente a partir de entonces. El cáncer de mama triple negativo se caracteriza por altas tasas de recaída en comparación con los cánceres de mama que muestran receptores de estrógenos (ER) positivo, incluyendo un mayor riesgo de recurrencia locorregional, pulmón, cerebro y menos probable en el hueso. (23) En un estudio que incluyó a 116 pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo, las metástasis cerebrales eran el sitio inicial de la enfermedad metastásica o se produjeron durante su curso metastásico en 14 y 46 %, respectivamente. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de metástasis en el sistema nervioso central es inferior a seis meses. (24)

En pacientes con cáncer de mama metastásico, una biopsia de confirmación de una lesión sospechosa se debe obtener cuando sea posible con reevaluación de ER, receptor de progesterona (PR), y HER2, porque hay una posible discordancia de estos marcadores entre la enfermedad primaria y metastásica. (24)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama triple negativo constituye un problema de salud pública a nivel mundial pero principalmente en la población latina quien por la epidemiología que presenta esta patología; se encuentra en mayor riesgo, además representa una enfermedad heterogénea con una evolución más agresiva que la presentada en otros cánceres de la glándula mamaria, prevaleciendo el diagnóstico en mujeres jóvenes con altas tasas de recaída y metástasis lo que ocasiona un pronóstico sombrío.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la incidencia y de qué manera se presenta el cáncer de mama triple negativo en la pacientes atendidas en la UMAE Hospital de ginecología y obstetricia No. 3 del CMN La Raza?

JUSTIFICACION

Los oncólogos enfrentan un reto clínico al tratar el CMTN. Por una parte, por la compleja identificación de este grupo de tumores, por ejemplo, si se cataloga erróneamente como triple negativo a un tumor que expresa débilmente receptores hormonales, se pierde una gran oportunidad terapéutica. Por otra parte, la falta de tratamientos específicos y claros, tanto en la neoadyuvancia o adyuvancia, así como en la enfermedad metastásica, condicionan que el tratamiento de este tipo de cánceres sea muy empírico.

El cáncer de mama triple negativo constituye un desafío debido a su difícil diagnóstico y tratamiento. Asimismo, es un problema de salud pública por su elevada incidencia en nuestra población, sumado a sus características epidemiológicas, a la no eficacia de las medidas de prevención primaria, que protegen principalmente contra cánceres de mama hormonales y, finalmente, a la ausencia, en la práctica diaria, de herramientas que permitan realizar una subclasificación para asignar riesgos y brindar un óptimo tratamiento al tratarse de una patología heterogénea en su presentación, manejo y pronóstico, representa un reto para el personal de salud.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la Incidencia y describir el comportamiento del cáncer de mama triple negativo en un periodo de 5 años en La UMAE CMNR Hospital de Ginecología y Obstetricia #3

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama vistas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 3 del Centro Médico Nacional La Raza.
- Determinar el perfil inmunohistoquímico de los carcinomas mamarios, identificándolos y clasificándolos como positivos o negativos a receptores de estrógeno, progesterona, Her2/ Neu y triple negativo
- Conocer el manejo quirúrgico realizado a cada una de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo
- Identificar el estadio clínico al momento del diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama triple negativo
- Conocer la cantidad de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo que recibieron tratamiento sistémico a base de quimioterapia de manera neoadyuvante y adyuvante
- Identificar los tipos histológicos que presentan las pacientes con cáncer de mama triple negativo
- Conocer el porcentaje de pacientes que presentan metástasis, así como identificar los sitios de localización de estas.
- Determinar la supervivencia global de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo atendidas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 3 del Centro Médico Nacional La Raza.

HIPOTESIS

No amerita hipótesis por tratarse de un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo

METODOS

Diseño: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

Observacional: este estudio se limitó a observar, medir, y analizar nuestras variables sin ejercer un control directo de dicha intervención.

Retrospectivo: este diseño fue posterior a los hechos estudiados y los datos se obtendrán del expediente clínico.

Transversal: en este estudio la medición de las variables se realizó en una sola ocasión.

Descriptivo: describir las características de las pacientes incluidas en el estudio así como el comportamiento del cáncer triple negativo en nuestro hospital.

Lugar de realización del estudio: El estudio se realizara en la Unidad Médica de Alta Especialidad; hospital de ginecología y obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, e incluirá pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama triple negativo atendidas en el periodo del 14 de enero del 2011 al 29 de marzo del 2016.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión.

- ⌘ Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, vistas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 3 del Centro Médico Nacional La Raza, con reporte histopatológico y estudio inmunohistoquímico por parte del servicio de Patología de dicho hospital en el periodo del 14 de enero del 2011 al 29 de marzo del 2016.

Criterios de exclusión.

- ⌘ Pacientes de las que no se localice el expediente clínico.
- ⌘ Pacientes que presenten un cáncer segundo primario

Criterios de eliminación.

- ⌘ No existen en este protocolo.

DEFINICION DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Indica el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta un momento dado	Número de años, meses, días, cumplidos al momento de la medición	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen a los seres humanos como hombres o mujeres.	Condición orgánica que diferencia al macho de la hembra, al hombre de la mujer.	Cualitativa	Dicotómico	Femenino Masculino
Receptores de estrógeno	Término que describe las células que tienen una proteína receptora que se une a la hormona estrógeno.	Las células cancerosas que tienen receptores de estrógeno positivos pueden necesitar estrógeno para formarse, y pueden dejar de crecer y morir cuando se las trata con sustancias que impiden tanto su unión con el estrógeno como la actividad de este.	Cualitativa	Dicotómico	Positivos Negativos
Receptores de progesterona	Describe las células que tienen una proteína a la que se va a unir la hormona progesterona.	Las células cancerosas que son RP+ necesitan progesterona para crecer y, por lo general, dejarán de crecer cuando se las trate con hormonas que impiden que la progesterona se les una.	Cualitativa	Dicotómico	Positivos Negativos
Her2/Neu	Proteína que participa en el crecimiento normal de las células.	Se encuentra en algunos tipos de células cancerosas, como las de la mama y los ovarios. El HER2/neu es un tipo de receptor de la tirosina cinasa. También se llama c-erbB-2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, y receptor 2 del FCE humano.	Cualitativa	Dicotómico	Positivos Negativos
Triple negativo	Describe las células de cáncer de mama que no tienen receptores de estrógeno, receptores de progesterona o grandes cantidades de la proteína HER2/neu.	Tipo de cáncer de mama que por inmunohistoquímica presentan RE negativo, RP negativo, HER2/neu negativo.	Cualitativa	Nominal	Positivos

Manejo quirúrgico	Conjunto de medios por medio de cirugía cuyo objetivo es la curación	Se valora el tipo de cirugía realizado en cada paciente según el estadio clínico.	Cualitativa	Nominal	Mastectomía radical modificada Cirugía conservadora (cuadrantectomía)
Quimioterapia neoadyuvante	Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía.	Es un tipo de terapia de inducción. Entre los ejemplos de terapia adyuvante están la quimioterapia, la radioterapia y la terapia hormonal.	Cualitativa	Dicotómico	Si No
Quimioterapia adyuvante	Es la quimioterapia que se administra generalmente después de un tratamiento principal como es la cirugía, para disminuir la incidencia de diseminación a distancia del cáncer.	La terapia adyuvante puede incluir quimioterapia, radioterapia, terapia con hormonas, terapia dirigida o terapia biológica.	Cualitativa	Dicotómico	Si No
Estadio clínico	Estadio del cáncer (cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo) que se basa en los resultados de pruebas que se realizan antes de la cirugía.	Incluyen exámenes físicos, pruebas de imágenes y análisis de laboratorio (como los análisis de sangre) y biopsias.	Cualitativa	Nominal	-EC 0 -EC I IA IB -ECII IIA IIB -ECIII IIIA IIIB IIIC -ECIV
Tipo histológico	Organización de la arquitectura citológica anormal del tejido, caracterizado por alteración en el patrón estructural y de crecimiento.	Se tomará el tipo histológico del reporte de patología de cada paciente.	Cualitativa	Nominal	Ductal Lobulillar
Metástasis	Diseminación del cáncer de una parte del cuerpo en donde se formó originalmente a otra parte del cuerpo.	Las células cancerosas se separan del tumor original (primario), viajan a través del sistema sanguíneo o linfático y forman un tumor nuevo en otros órganos o tejidos del cuerpo.	Cualitativa	Dicotómico	Si 1.Hueso 2.Hígado 3.Pulmón 4.Cerebro No
Tasa de Supervivencia	Porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento que todavía están vivas durante un determinado período después del diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad como el cáncer.	Porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento que están vivas cinco años después de su diagnóstico o comienzo del tratamiento. También se llama tasa de supervivencia general.	Cuantitativa	Dicotómico	Vivo Muerto

MUESTRA

Se revisaron todos los expedientes de pacientes de cualquier edad a las que se les diagnosticó cáncer de mama triple negativo, en el periodo de estudio.

Se registraron en una hoja de recolección que incluye: datos generales (nombre, edad, sexo, NSS), manejo quirúrgico, Quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, estadio clínico, tipo histológico, metástasis y supervivencia.

Tamaño de la muestra: Se incluyó todo el universo de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo durante el periodo de estudio establecido.

Se calcula que para el total de la población estudiada en nuestro hospital con diagnóstico de cáncer de mama en el periodo comprendido del 14 de enero del 2011 al 29 de marzo del 2016 se obtuvo un total de 5366 pacientes, que corresponden a nuestro universo de estudio, de estos; 764 se clasificaron como cáncer de mama triple negativo, se calcula un tamaño de muestra para fines estadísticos de 276 pacientes con un 95% de confiabilidad. Debido a que el objetivo de este estudio es la incidencia de cáncer de mama triple negativo en nuestro hospital en dicho periodo de tiempo, se considera una muestra representativa ya que nuestra población excede al tamaño de la muestra calculada.

DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO

El estudio se realizó en la UMAE hospital de ginecología y obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, incluyendo a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, atendidas en el periodo comprendido del 14 de enero del 2011 al 29 de marzo del 2016. Se revisaron los expedientes de dichas pacientes y se registraron en una hoja de recolección de datos que incluye: datos generales (nombre, edad, sexo, NSS), manejo quirúrgico, Quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, estadio clínico, tipo histológico, metástasis y supervivencia. Una vez recolectados estos datos mediante estadística descriptiva: medidas de tendencia central (media, mediana) se analizaron los resultados.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se aplicó estadística descriptiva: medidas de tendencia central (media, mediana) medidas de dispersión (rango, desviación estándar).

PROCESAMIENTO DE DATOS

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para procesamiento de los datos obtenidos.

ASPECTOS ETICOS

1. El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerado como investigación de riesgo nulo.
3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b. Este protocolo será sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1905 del Instituto Mexicano del Seguro Social.
 - c. Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - d. Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmarán una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que garantice reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.
 - e. La publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.
 - f. Este estudio de investigación no requiere decarta de consentimiento informado por tratarse de un estudio retrospectivo
4. Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, y el Informe Belmont.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este protocolo corresponde, de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud, a una investigación sin riesgo.

PRODUCTOS ESPERADOS

Síntesis ejecutiva []

Tesis de grado [X]

Artículo científico []

Modelo para reproducir []

Aporte a la teoría actual []

Base de datos [X]

Diagnóstico situacional [X]

Otros _____

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Dra. Verónica Gutiérrez Osorio
Área de adscripción: HGO #3 La Raza
Domicilio: Av. Vallejo 266-270 Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México
Teléfono: 5515044112
Correo electrónico: verónica_4023@yahoo.com.mx
Área de Especialidad: Patología Quirúrgica y Citopatología

INVESTIGADORES ASOCIADOS ADSCRITOS AL IMSS

Nombre: Dr. Víctor Hugo Villafaña Vázquez
Área de adscripción: HGO #3 La Raza
Domicilio: Av. Vallejo 266-270 Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México
Teléfono: 5519484230
Correo electrónico: villafanavicmd@gmail.com
Área de Especialidad: Cirujano Oncólogo

Nombre: Dr. Christian Moctezuma Meza
Área de adscripción: HGO #3 La Raza
Domicilio: Av. Vallejo 266-270 Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México
Teléfono: 5534507722
Correo electrónico: mocte26@hotmail.com
Área de Especialidad: Ginecología Oncológica

INVESTIGADORES ASOCIADOS NO ADSCRITOS AL IMSS

Nombre: Dra. Cinthya Priscilla Castellanos Durán
Área de adscripción: Residente HGO #3 La Raza
Domicilio: Av. Vallejo 266-270 Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México
Teléfono: 3315708857

Correo electrónico: cipris_21@hotmail.com
Área de Ginecología y Obstetricia
Especialidad: _____

Cinthy Priscilla Castellanos Durán. Residente de 4to año de Ginecología y Obstetricia
Curso de especialización por universidad nacional autónoma de México
Adscripción a la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia #3 Centro Médico Nacional La
Raza, Ciudad de México, IMSS.
Licenciatura Médico Cirujano por la Universidad de Guadalajara

FINANCIAMIENTO

Recursos financieros: los investigadores fueron responsables de los gastos de la investigación.

FACTIBILIDAD

Fue un estudio factible ya que se cuenta con todos los recursos humanos, materiales y financiamiento para la realización del mismo.

En nuestro hospital se realizaron o corroboraron los diagnósticos de cáncer de mama, así como la determinación de la inmunohistoquímica, para los tipos triple negativo, se llevaron a cabo los procedimientos quirúrgicos y los manejos tanto adyuvante como neoadyuvante, con el seguimiento de cada una de las pacientes mencionadas en el estudio.

Siendo un estudio observacional descriptivo retrospectivo a 5 años, se contó con la posibilidad de realizarlo con la información contenida en los expedientes de los pacientes.

RESULTADOS

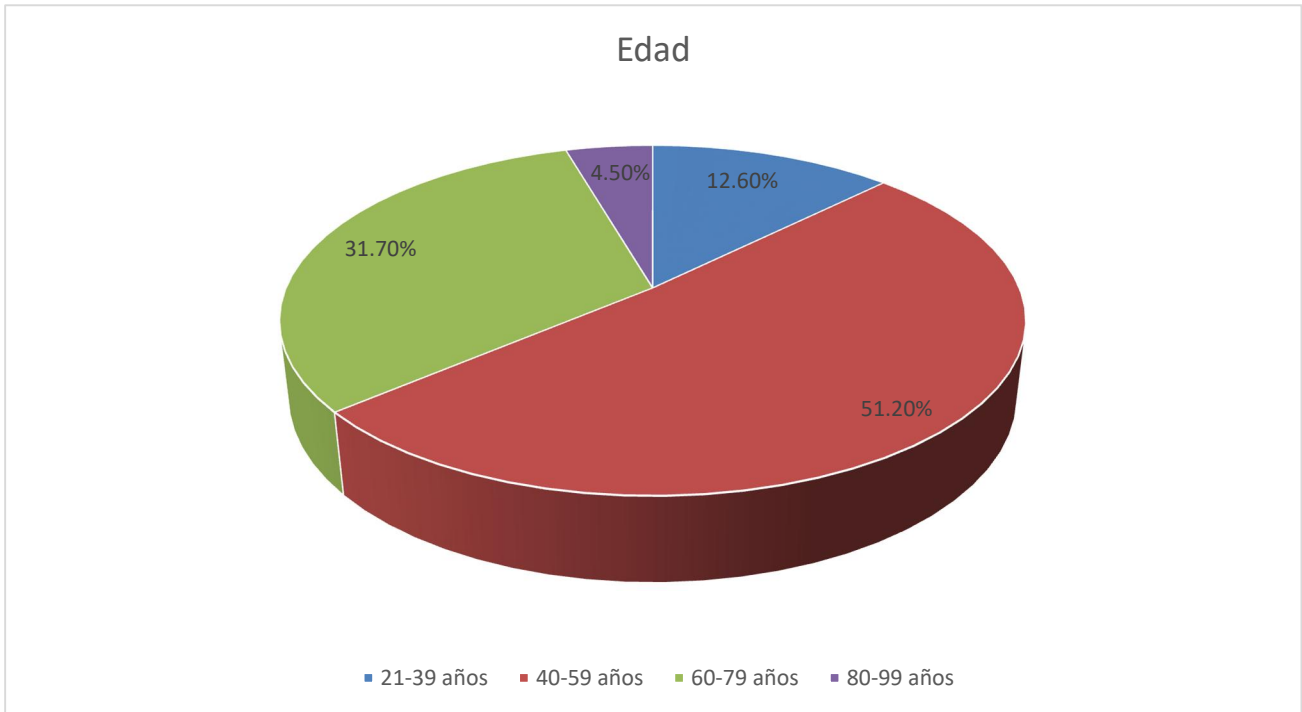
Se aplicó la hoja de recolección de datos en el periodo comprendido del 14 de enero del 2011 al 29 de marzo del 2016 en el Hospital de Ginecología y Obstetricia #3 del Centro Médico Nacional La Raza IMSS a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

De un total de 5366 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el servicio de oncología del Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 3 del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido del 14 de enero del 2011 al 29 de marzo del 2016, se encontraron por inmunohistoquímica un total de 764 pacientes pertenecientes al grupo de triple negativo, que corresponden a 14.23%. Se excluyeron del estudio 98 pacientes por ausencia de datos y diagnóstico de segundos primarios, ya que podrían causar sesgos por el manejo y la supervivencia.

Con un total de 666 pacientes; se encontró una variación de la edad de las acientes que va desde los 21 a los 99 años con un solo caso reportado para cada extremo de edad. Se encuentra, además que la edad de presentación más frecuente oscila entre 40- 59 años, con 341 pacientes, correspondiente a un 51.2%, seguido de la población de 60 a 79 años; con 211 pacientes, la cual representa el 31.7%, el tercer lugar lo ocupa el grupo de las pacientes más jóvenes de 21 a 39 años de edad, representando el 12.6% con un total de 84 casos y finalmente las pacientes de mayor edad del grupo de 80 a 99 años con un 4.5% representado por 30 casos. (Grafica 1 y Tabla 1)

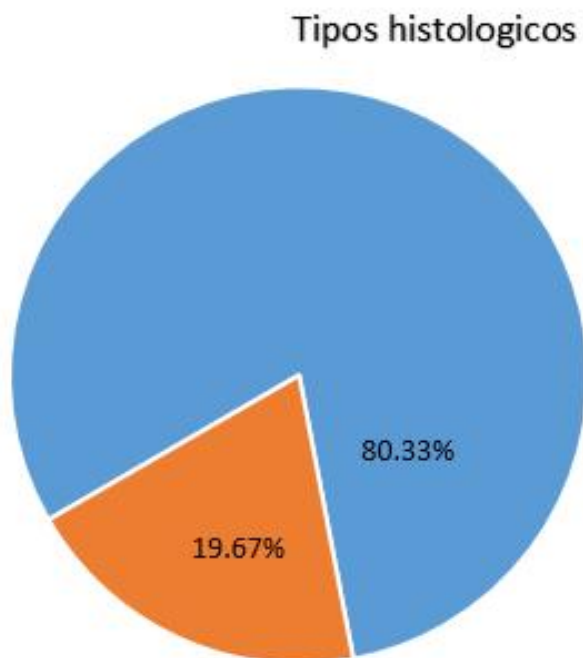
Edad				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	21-39	84	12.6	12.6
	40-59	341	51.2	63.8
Válidos	60-79	211	31.7	95.5
	80-99	30	4.5	100.0
	Total	666	100.0	

Tabla 1. Tabla de grafico de la edad, por frecuencia y porcentaje del total de los casos de cáncer de mama triple negativo, analizados durante el estudio.



Grafica 1. Edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo del Hospital de Ginecología y Obstetricia #3 del Centro Médico Nacional de la Raza.

En nuestro hospital se identificaron los tipos histológicos que presentan las pacientes con cáncer de mama triple negativo donde se demuestra que al igual que en lo reportado mundialmente, en nuestra población la histología más común presente en este grupo de pacientes es el carcinoma ductal infiltrante que se presentó en 535 pacientes, representando un porcentaje de 80.33; siendo para los casos de tipo histológico lobulillar 131 casos, que representan un 19.67% de la muestra total de las 666 pacientes estudiadas. (Grafico 2)



Tipo histológico		
	Frecuencia	Porcentaje
Ductal	535	80.3
Válidos Lobulillar	131	19.7
Total	666	100.0

- Carcinoma Ductal
- Carcinoma lobulillar

Grafico 2. Clasificación en porcentaje de tipos histológicos en las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

El mayor número de detecciones se encontró en estadios clínicos localmente avanzados, como lo muestra el grafico 3

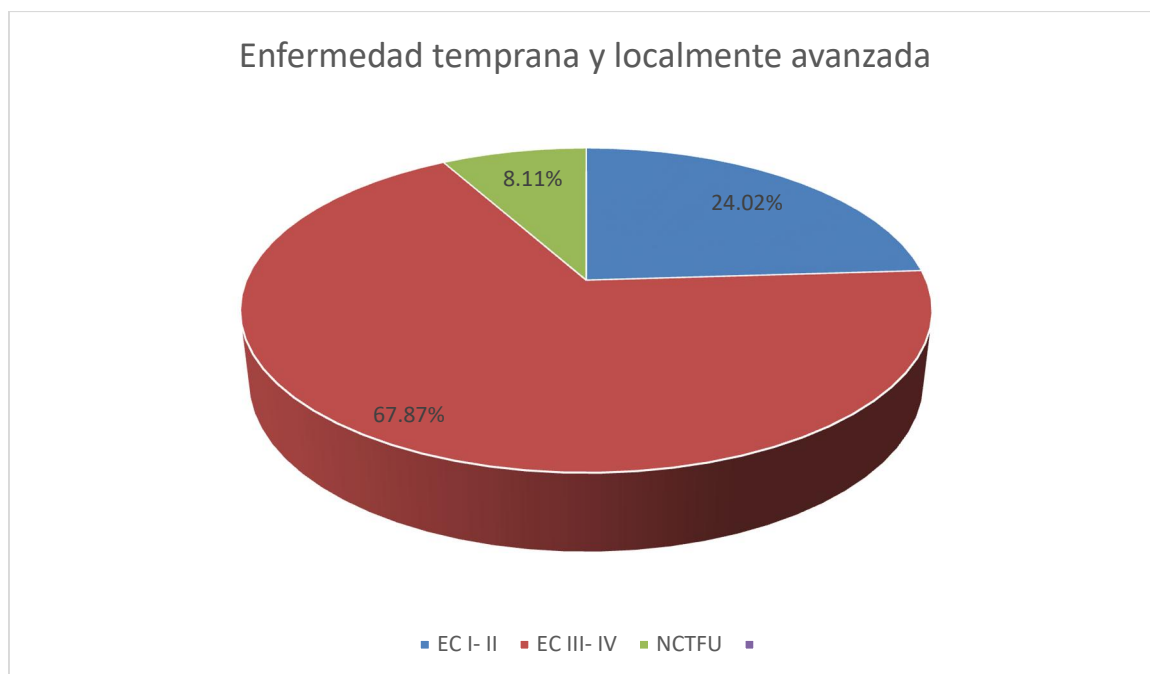


Grafico 3. Clasificación de enfermedad temprana y localmente avanzada en pacientes del Hospital Ginecología y Obstetricia.

Siendo para los estadios III y IV un 67.87% con 452 casos, y 24.02% para los estadios tempranos de la enfermedad; estadio I y II con 160 casos. Se encontraron casos en las que las pacientes fueron diagnosticadas fuera de la unidad (NCTFU “no clasificables por tratamiento fuera de la unidad”) y posteriormente manejadas en nuestro hospital, por lo que se encasillaron en otro apartado del cual corresponde el 8.108% de los casos.

De manera más representativa se encuentra que por estadios clínicos el que se observa con mayor frecuencia el estadio IIIB (29.88%), en segundo lugar IIIA (26.43%), en tercer lugar IIB (11.71%), siguiendo en frecuencia el estadio clínico IIA con 9.159 y el IIIC con 4.955%, encontrando en el extremo el metastasico con 5.856% para el estadio clínico IV. Tal como lo reporta la bibliografía; poca porción de los casos corresponden a estadios clínicos tempranos, lo cual otorga el pronóstico sombrío de la enfermedad, esto se representa en el grafico 5 donde se observa solo el 1.952% para estadio clínico IA y IB

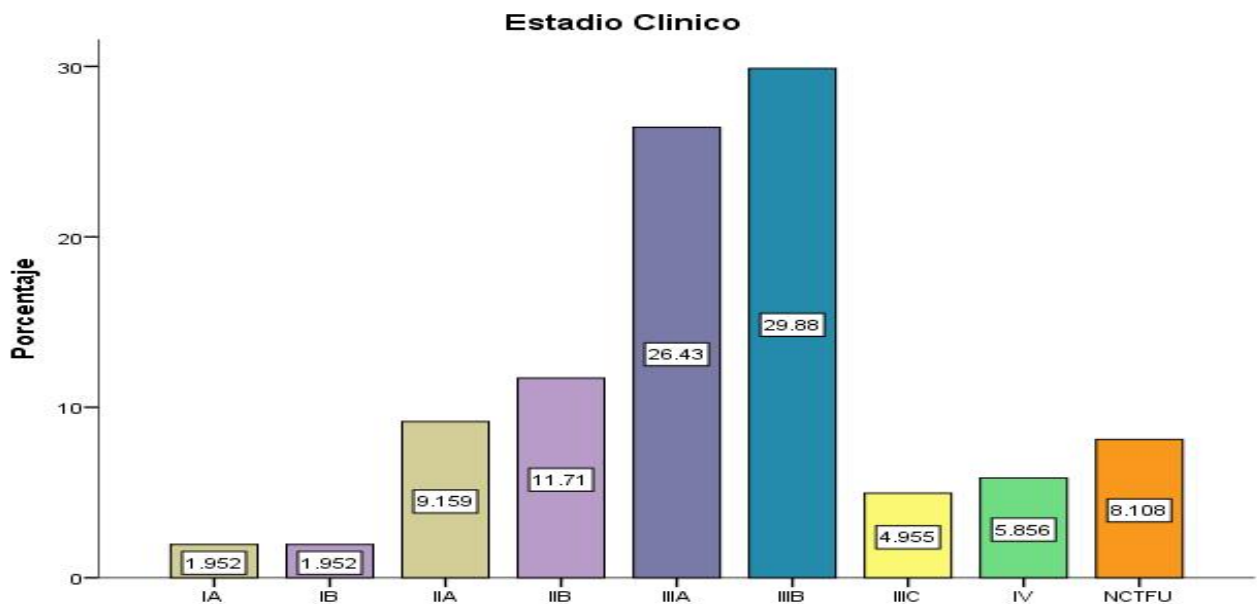


Grafico 4. Estadios clínicos de cáncer mama con diagnostico triple negativo.

Correlacionando la edad con el estadio clínico, se encuentra que las pacientes jóvenes, con mayor prevalencia de la enfermedad que oscilan entre los 40 y 59 años de edad, se encuentran con estadios clínicos avanzados. (Tabla 2)

	Enfermedad temprana y/o localmente avanzada			Total
	I-II	III- IV	NCTFU	
Edad 21-39	20	55	9	84
Edad 40-59	80	240	21	341
Edad 60-79	50	142	19	211
Edad 80-99	10	15	5	30
Total	160	452	54	666

Tabla 2. Incidencia de casos de enfermedad temprana o localmente avanzada.

Se observa que la edad con más incidencia de casos es de 40-59 años, donde los casos son avanzados en estadios III-IV con una frecuencia de 240 pacientes (tabla 2).

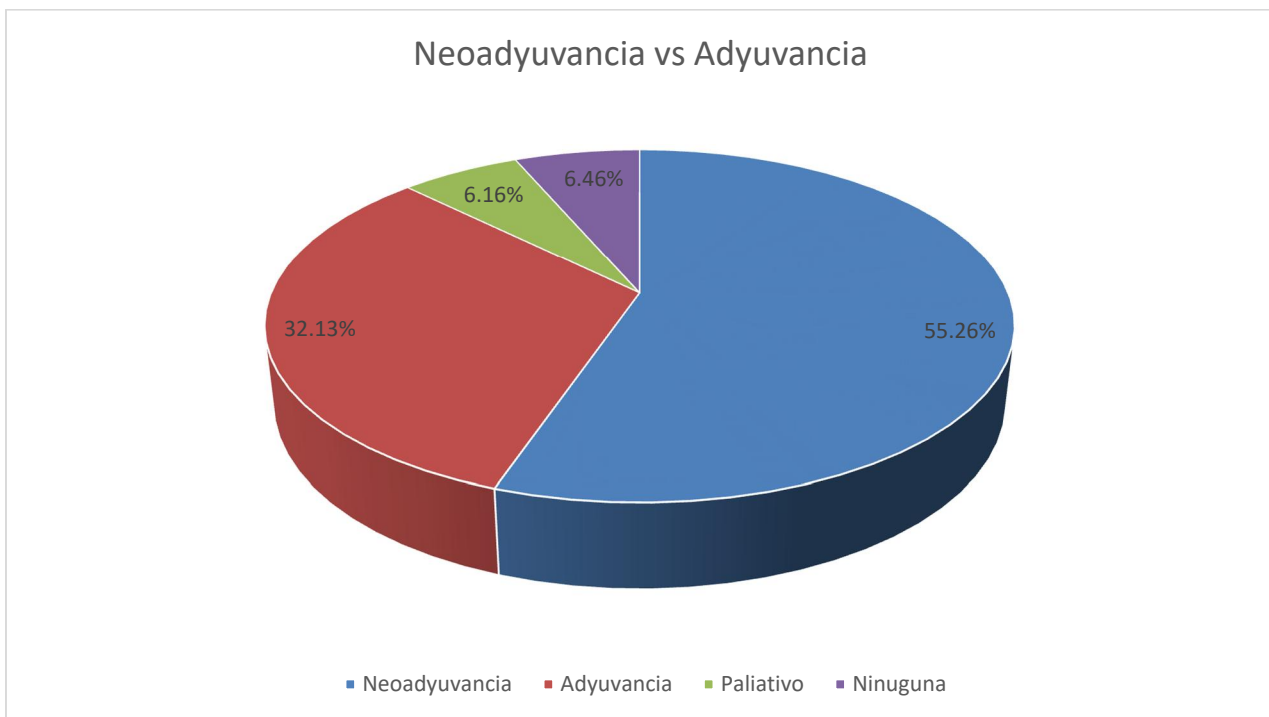


Grafico 5. Pacientes que recibieron tratamiento sistémico a base de quimioterapia de manera neoadyuvante y adyuvante.

Uno de nuestros objetivos fue conocer la cantidad de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo que recibieron tratamiento sistémico a base de quimioterapia o radioterapia de manera neoadyuvante y/o adyuvante, como se observa en la gráfica 6,

encontramos que el 55.26% recibieron neoadyuvancia, el 32.13% recibieron adyuvancia, el 6.158% recibieron manejo paliativo, y el 6.456% no recibieron tratamiento, esto debido a comorbilidades que contraindicaban el manejo sistémico. (Grafico 5)

Se estudiaron también el tipo de procedimiento quirúrgico que se realizó a las paciente con cáncer de mama triple negativo durante los 5 años analizados, encontrando que con mayor frecuencia se realiza mastectomía radical modificada, descrita como procedimiento en 89.48% de los casos, no todas en primera instancia, en ocasiones esta se realizó posterior a la neoadyuvancia. Este importante hallazgo es proporcional al estadio avanzado de la enfermedad que presentan las pacientes al momento del diagnóstico, así como que en la unidad no se realiza la disección del ganglio centinela, por lo que no es posible estratificar aquellas pacientes en las que pudieran beneficiarse con una cirugía conservadora o la simple mastectomía, algunas otras pacientes, en específico, las que se detectaron en estadios clínicos tempranos se les realizo cirugía conservadora con disección radical de axila, reportado en 5.405% y al 1.652% se realizó mastectomía simple. Solo el 3.453% no fueron candidatas a cirugía debido a comorbidos, no aceptación del procedimiento por parte de la paciente o incluso a muerte precipitada. (Grafico 6)

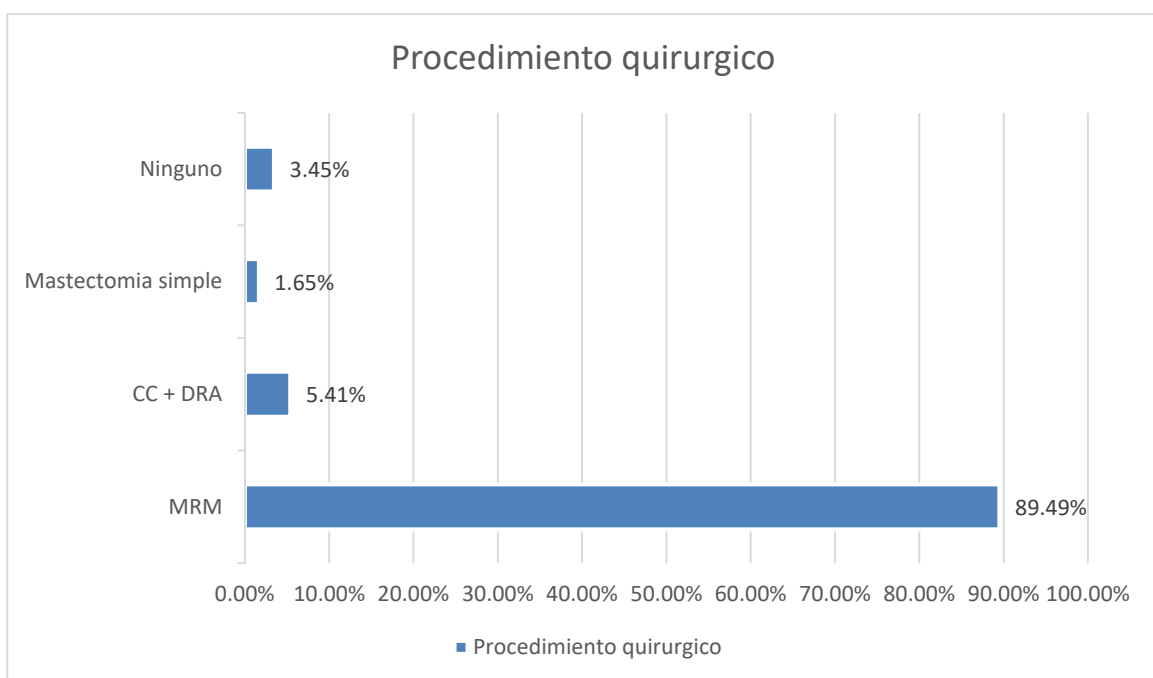


Grafico 6. Procedimiento quirúrgico realizado a las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

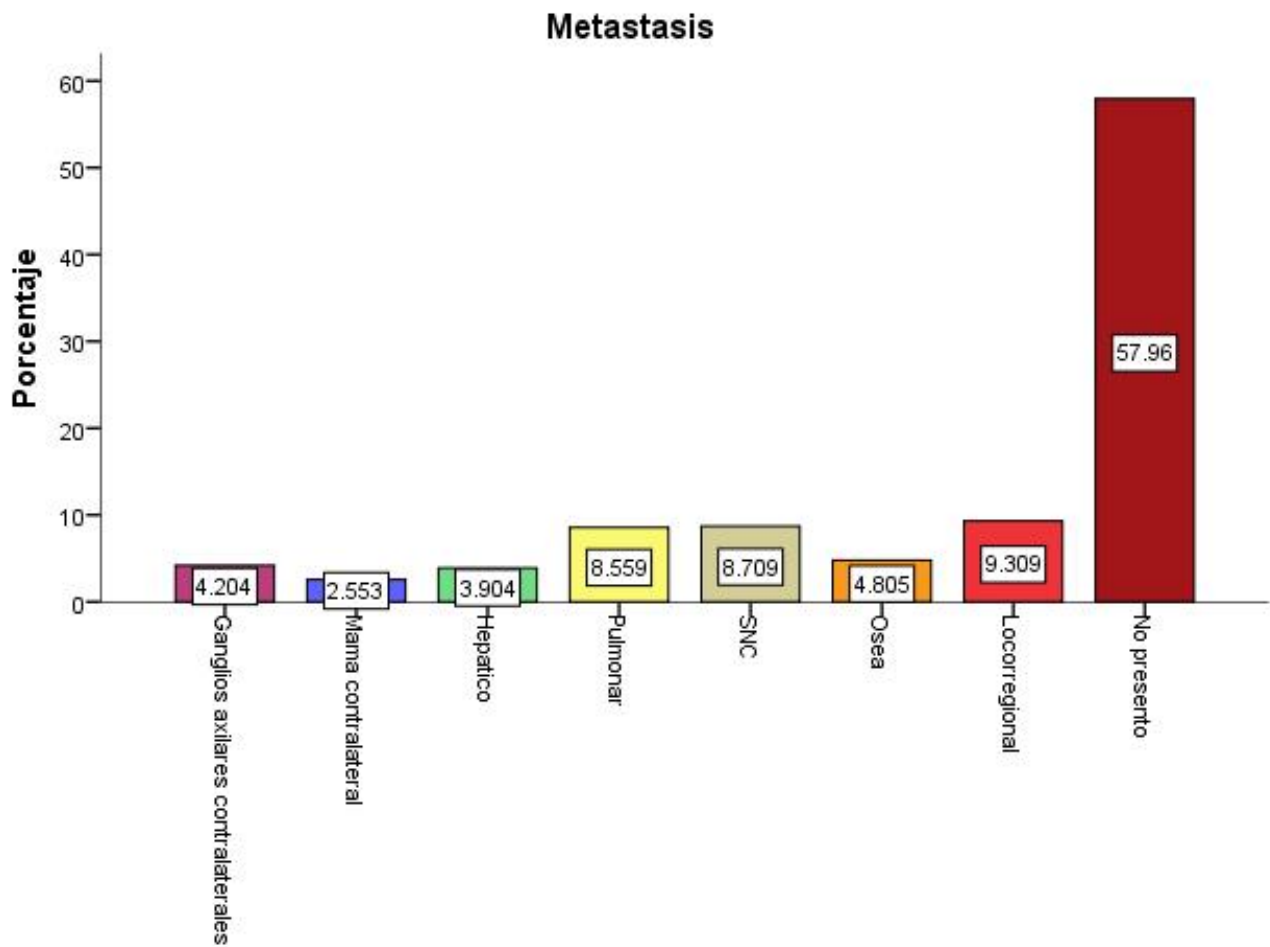


Grafico 7. Pacientes de cáncer de mama y metástasis en otros sistemas y aparatos.

En el grafico 7 se puede encontrar la distribución de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo de nuestro hospital, durante el periodo del estudio que presentaron metástasis. Describiendo que del total de pacientes (666), 42% presento metástasis en el transcurso de los 5 años o al momento del diagnóstico. Con mayor frecuencia las metástasis fueron locorregionales representando el 9.3% con un total de 62 pacientes, seguido por las metástasis a sistema nervioso central en 8.7 % es decir presentes en 58 pacientes, en tercer lugar se encuentran las metástasis pulmonares con un porcentaje similar a las del sistema nervioso con 8.6%, las metástasis a sistema óseo, ganglios axilares contralaterales, hepáticas y mama contralateral fueron de 4.8, 4.2, 3.9 y 2.6% respectivamente. Al momento del estudio, se encontraban libres de metástasis 386 pacientes con un porcentaje de 58. (Tabla 3)

Metastasis					
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	Ganglios axilares contralaterales	28	4.2	4.2	4.2
	Mama contralateral	17	2.6	2.6	6.8
	Hepatico	26	3.9	3.9	10.7
	Pulmonar	57	8.6	8.6	19.2
	SNC	58	8.7	8.7	27.9
	Osea	32	4.8	4.8	32.7
	Locorregional	62	9.3	9.3	42.0
	No presente	386	58.0	58.0	100.0
	Total	666	100.0	100.0	

Tabla 3 Frecuencia y porcentajes de pacientes con metástasis durante el estudio

Otro de los objetivos del estudio era determinar el porcentaje de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple negativo durante el estudio. Encontrando que al término del estudio permanecían vivas el 88.4% de las pacientes estudiadas, esto representa que solo el 11.56% había fallecido al momento del estudio, este dato hay que tomarlo con cautela debido a que no todas las defunciones, en el caso de estas pacientes ocurren en el área hospitalaria, por lo cual podría infravalorarse el desenlace fatal para muchas otras que fallecen en sus domicilios y no se tiene documentado en los expedientes de nuestro hospital. (Grafico 8)

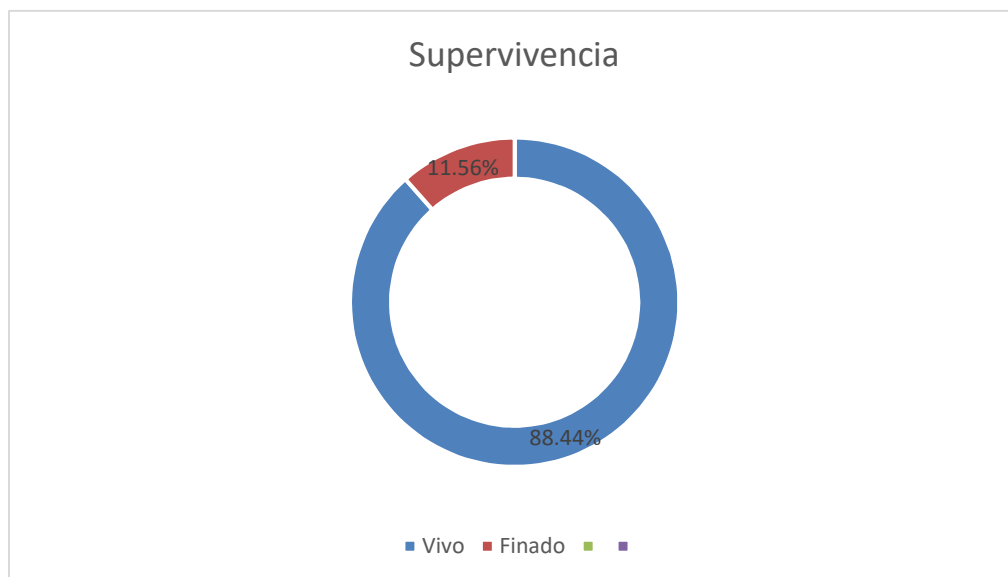


Grafico 8. Porcentaje de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama, en México es la primera causa de neoplasia maligna en mujeres, representa un grupo homogéneo en su presentación y comportamiento. Por inmunohistoquímica se identifican subtipos con comportamiento más agresivo, con baja respuesta a los manejos y alto porcentaje de metástasis; en particular nos referimos al cáncer de mama triple negativo.

En el presente estudio, en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama triple negativo, vistas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 3 del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido del 14 de enero del 2011 al 29 de marzo del 2016, se encontró que de un total de 5366 pacientes con cáncer de mama, 764 pertenecían al subtipo molecular triple negativo, que corresponde al 14.23% de todos los cánceres de mama, coincidiendo con lo reportado en la bibliografía que va de 10 al 15%. Se eliminaron del estudio 98 pacientes por falta de registros para la obtención de la información y por la presencia de cáncer segundo primario que representaba mayor riesgo de sesgo.

Se encuentra que presenta mayor frecuencia en las mujeres jóvenes con un 51.2% en edades de los 40 a los 59 años. En la mayoría de los casos se encontraron estadios clínicos avanzados representando para los estadios III y IV un 67.87%, en especial frecuencia se describe el estadio clínico IIIB con 29.88%. Siendo los estadios tempranos los menos reportados con 1.952% para los estadios IA y IB. Cabe mencionar que el diagnóstico se estableció con metástasis a distancia en 5.856%. Estas pacientes presentaban en su gran mayoría, histología para cáncer ductal infiltrante en 80.33%. Siendo candidatas a neoadyuvancia el 55.26%, presumiblemente debido a los estadios clínicos avanzados. El 89.49% de las pacientes fueron sometidas a mastectomía radical modificada y a solo el 7.057% fueron candidatas a manejo menos invasivo, como la realización de cirugía conservadora con disección radical de axila 5.405% y mastectomía simple 1.652%. Esto es probablemente a la falta de realización de técnicas, como la detección de ganglio centinela, dentro de nuestro hospital, el cual brinda la posibilidad de cirugía menos invasiva al encontrarse en el transoperatorio el ganglio negativo a metástasis. El 3.453% no fueron intervenidas por comorbilidades con alto riesgo de complicación, por no aceptación del manejo por parte de la paciente o por fallecimiento.

Durante los 5 años del estudio se reportaron 280 pacientes con metástasis a distancia, siendo el 58% del total de los casos. La metástasis locorregional fue la más frecuente con 9.3%, seguido de la metástasis a sistema nervioso central y pulmonar con 8.7% y 8.6% respectivamente.

En el presente estudio se registraron 11.56% de muertes, con una supervivencia global a 5 años de 88.44%, sin embargo, se sugiere cautela a la hora de analizar estos datos, debido a que los registros de defunción, en nuestro hospital no son fiables, ya que cierto porcentaje de pacientes fallecen en su domicilio y esto no es documentado o registrado de manera adecuada en los expedientes.

CONCLUSIONES

A pesar de los grandes avances en cuestión a los métodos de pesquisa, el diagnóstico y los manejos actuales en el cáncer de mama; nuestra población presenta una alta incidencia y prevalencia en cáncer de mama; con una alta tasa de triple negativo, los cuales representan subtipos histológicos de comportamiento más agresivo, con mayor recurrencia y progresión, que ensombrecen el pronóstico de estas pacientes, además de mostrar una mayor presentación de la enfermedad en edades tempranas, afectando no solo a la calidad de vida y la supervivencia; sino también repercutiendo en el núcleo familiar, social y económico.

Con este estudio se encontró que las características y el comportamiento del cáncer de mama triple negativo en nuestra población es muy similar a lo reportado en la literatura, con un porcentaje de triple negativo del 14.23%, presentando histológicamente hasta 80.23% para el carcinoma ductal infiltrante y en su mayoría detectado en estadios clínicos avanzados hasta un 67.87%, sin embargo en menor proporción que lo reportado en la literatura la cual describe alrededor del 80%, probablemente debido a la promoción para la detección y a la mejora en los equipos de pesquisa. Se describe además que la edad de presentación en la población mexicana es menor a lo reportado en países anglosajones siendo esta de 51.2% para las pacientes de 40- 59 años.

Consideramos es de suma importancia conocer el comportamiento de la enfermedad en nuestra población, así mismo identificar las áreas de oportunidad en donde las intervenciones médicas podrían influir en la supervivencia global de estas pacientes, con la detección temprana, el manejo adecuado sin sobretratamientos que afecten la calidad de vida, pero sin subtratar a las pacientes de riesgo.

Este estudio representa la base para sustento de futuros análisis que brinden un panorama objetivo, en beneficio a la calidad de vida y en específico a la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- José L. Quirós Alpizar, Yendry Jiménez Rodríguez, Ernesto Jiménez Montero, Melissa Monge Víquez, Lizbeth Salazar Sánchez. Triple-Negative Invasive Breast Carcinoma: Incidence and Clinical Pathological Characteristics. *Acta Medica Costarricense* 2010;52:90-95.
- 2.- Francisco Acevedo, Mauricio Camus, Catalina Vial, Sergio Panay, Marcelo Abarca, Francisco Domínguez, César Sánchez. Predictive value of conventional immunohistochemical biomarkers in breast cancer. *Revista Medica de Chile* 2015;143:724-732.
- 3.- Gonzalo Mendoza-del Solar, Fiorella Cervantes Pacheco. Triple negative breast cancer. *Revista Sociedad Perana de Medicina Interna* 2014;27:75-7875.
- 4.- Claudia Arce, Fernando U. Lara, Alberto Alvarado, Noel Castañeda, Enrique Bargallo, María T. Ramírez, Víctor Pérez, Lesbia Rivera, Carlos Gambo, Julieta Santamaría Galicia, Rosa I. Nieves, Héctor Moran, Alejandro Mohar. Evaluación del tratamiento del cáncer de mama en una institución del tercer nivel con el Seguro Popular. *Revista de Investigación Clínica* 2012;9:1-6.
- 5.- Pedro Luis Ramos Guelle. Características clínicas y demográficas en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Revista Colombiana de cancerlogia* 2013:131-188
- 6.- Marta Santisteban, Susana de la Cruz, Jaime Espinós, Jose M. Aramendía, Oscar A. Fernández Hidalgo. 37th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Resumen de las aportaciones transnacionales y clínicas más relevantes. *Revista de Senología y Patología mamaria* 2015; 28: 85-89.
- 7.- M. Vilagran Fraguell, M. Sentís Crivillé, J. del Riego Ferrari, F.J. Andreu Navarro, E. Dalmau Portulàs, J. Planas Roquerols y M. Lluïsa Baré. Triple-negative breast carcinoma: heterogeneity in immunophenotypes and pharmacokinetic behavior. *Radiologia* 2016;58:55-63.

8.- Sebastián Sebastián, C. García Mur, S. Cruz Ciria, D.S. Rosero Cuesta B. Gros Baneres. Imaging and histologic prognostic factors in triple-negative breast cancer and carcinoma in situ as a prognostic factor. *Radiologia* 2016;58:283-293

9.- Alejandro Mohar, Nancy Reynoso, Cynthia Villarreal Garza, Juan Enrique Bargalló, Claudia Arce Salinas, Fernando Lara Medina. Cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología. Experiencia del Seguro Popular 2007-2013. *Revista Mexicana de Mastología* 2015; 5: 6-11.

10.- Ernesto José Zepeda Castilla, Edgar Recinos Money, Mario Cuéllar Hubbe, Carlos Daniel Robles Vidal, Eduardo Maafs Molina. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Revista cirugía y cirujanos* 2008;76:87-93.

11.- Moraima Márquez S, Julio César Lacruz U, Francisco López, Rafael Borges. Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Revista de Obstetricia y Ginecología* 2012;72:152-160.

12.- Eva Ruvalcaba Limón, Lilian Elizabeth Barreda Zelaya, Nathaly García Orozco, Flavia Morales Vásquez, Verónica Bautista Piña, Antonio Maffuz Aziz, Sergio Rodríguez Cuevas. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTneo) según los subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes con cáncer de mama. *Gaceta Médica de México* 2014;150:161-70.

13.- Cynthia Villarreal Garza, Alejandra Platas, Juan Enrique Bargalló Rocha, Federico Lasa, Nancy Reynoso, Christian Águila Mancera, Robin Shaw Dulin, Claudia Arce Salinas, Fernando Lara Medina, Bertha Alejandra Martínez Cannon, Alejandro Mohar Betancourt. Cáncer de mama en mujeres jóvenes. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Revista Mexicana de Mastología* 2015;5:12-17.

14.- Diego Leonardo Jorge Buys, Alejandra Zarate Osorno. Carcinoma mamario con inmunofenotipo similar al de las células basales. Estudio morfológico y perfil de expresión

inmunohistoquímico en 54 casos triple negativo. Patología. Revista Latinoamericana 2008; 46: 303-308.

15.- Gonzalo Mendoza del Solar, Gonzalo Mendoza del Solar, Anuska Echeagaray, Cesar Caso. Immunohistochemistry profile of breast cancer in a general hospital in Arequipa, Peru. Revista Medica Herediana 2015; 26: 31-34.

16.- María Auxiliadora Brenes Fernández, Nicolás Vargas Pacheco. Cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos: perfil clínico y anatomopatológico. Revista médica de Costa Rica Y Centroamérica 2015; 614:69-72

17.- Guzman, J. E. O. 2010. Cancer de mama triple negativo. Estado actual. Revista de Especialidades Medico Quirurgicas 2009; 15: 228-236.

18.- Carey K Anders, Lisa A Carey. Epidemiology, risk factors and the clinical approach to ER/PR negative, HER2-negative (Triple-negative) breast cancer. Updated 2016.

19.- Mayer Zaharia, Henry Gomez, 2013. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica 2013; 30: 649-56.

20.- Óscar García, Carlos A. Ossa, María I. Beltrán, Miguel Cano, Licet Villamizar, Ana M. Arias. Cohort Description of Patients with Triple-Negative Basal-Like Subtype Breast Cancer Treated at the National Cancer Institute and the San José Hospital from 2006 to 2008, Revista Colombiana de Cancerología 2012; 16: 91-99

21.- M. Vilagran Fraguell, M. Sentís Crivillé, J. del Riego Ferrari, F.J. Andreu Navarro, E. Dalmau Portulàs, J. Planas Roquerols, M. Lluïsa Baré. Carcinoma de mama triple negativo. Heterogeneidad inmunofenotípica y en el comportamiento farmacocinético. Radiología 2015; 58: 55-63.

22.- Eduardo Téllez Bernal, Alma Mendoza López, Jacinto Christian Alonso Martínez, Fernando Silva Bravo, Luis Sánchez Brito, Yareni Pérez Lozano. Evolución de los pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/Neu) en el Hospital del Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP). *Gaceta Mexicana de Oncología* 2015; 14: 319-322.

23.- C. Álvarez Hernández, B. Brusint, P. Vich, N. Díaz García, C. Cuadrado Rouco, M. Hernández-García. C. Actualización del cáncer de mama en atención primaria. Elsevier 2014; 14: 264- 14.

24.- Martine Boisserie-Lacroix, Gaetan MacGrogan, Marc Debled, Stephane Ferron, Maryam Asad-Syed, Pippa McKelvie-Sebileau, Simone Mathoulin-Pelissier, Veronique Brouste, Gabrielle Hurtevent-Labrot. Triple-Negative Breast Cancers: Associations Between Imaging and Pathological Findings for Triple-Negative Tumors. Compared With HormoneReceptor Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Breast Cancers. *The oncologist* 2013; 18 :802- 811.

ANEXO 1

Ciudad de Mexico. a ___ de _____ del _____

FORMATO CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

La C. Verónica Gutiérrez Osorio (Investigador responsable) del proyecto titulado: “INCIDENCIA Y COMPORTAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD. HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA #3 DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA” en el periodo comprendido del 14 de enero del 2011 al 29 de marzo del 2016. con domicilio ubicado Av. Vallejo 266-270 Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Nombre y Firma

ANEXO 2

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (GRAFICA DE GANTT)

Elaboración del protocolo:	Julio - Septiembre 2016
Registro del protocolo:	Septiembre 2016
Selección de los pacientes:	Septiembre – Noviembre 2016
Colección de Información:	Octubre – Diciembre 2016
Captura de datos:	Diciembre 2016 - Abril 2017
Análisis de datos:	Abril 2017
Interpretación de resultados:	Abril 2017
Formulación de reporte:	Mayo 2017
Redacción de artículo científico:	Junio 2017

ANEXO 3



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA #3
"DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ"**

"INCIDENCIA Y COMPORTAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD. HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA #3 DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre NSS	Edad	Sexo	Manejo quirúrgico	Quimioterapia neoadyuvante	Quimioterapia adyuvante	Estadio clínico	Tipo histológico	Metástasis	Supervivencia
-------------------	-------------	-------------	--------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	------------------------	-------------------------	-------------------	----------------------

%