



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**INFILTRACIÓN LINFOCÍTICA ESTROMAL COMO
FACTOR PRONÓSTICO EN EL CARCINOMA DE
MAMA TRIPLE NEGATIVO.**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA
P R E S E N T A:**

DR. GABRIEL ERNESTO DÍAZ JUÁREZ

TUTOR DE TESIS: DRA. MARÍA IRENE RIVERA SALGADO
ASESOR DE TESIS: DRA. VERÓNICA BAUTISTA PIÑA





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.



DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS
DIRECTORA HCSAE



DR. JESÚS REYNA FIGUEROA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DRA. MARÍA IRENE RIVERA SALGADO
JEFE DE SERVICIO Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. VERÓNICA BAUTISTA PIÑA
ASESOR DE TESIS

DR. MARCO ANTONIO CARMONA ESCAMILLA
ASESOR ESTADÍSTICO



DEDICATORIA

A mi padre Jesús Díaz, mi madre Graciela Juárez y hermanos Alma y Jesús Díaz, que siempre han estado junto a mí, me han apoyado y me han alentado en todo lo que me he propuesto.

A mis maestras: Dra. Irene Rivera, Dra. Rosa María Vicuña, Dra. Leticia Llamas y Dra. Verónica Bautista, por todos los momentos y lecciones enseñadas, por brindarme su amistad y mostrarme el mundo maravilloso de la Patología.

A mis compañeros: Ale Toledo, Lalo, Den, Ale Bazán, Chris, Viri, Alex, Manu y Pam, por acompañarme a lo largo de este camino, brindarme su amistad y ayudarme en todo momento.

A mis amigos: Jen, Marce, Lalo y Toño, por ser esos hermanos que la vida te permite escoger.

Agradecimiento especial al Dr. Marco Antonio Carmona por su ayuda en el análisis estadístico de este trabajo y a la Dra. Verónica Bautista por el análisis en conjunto con un servidor de todas las variables y la clasificación histológica del infiltrado linfocítico estromal.

RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo comprende del 10% al 20% de las neoplasias de mama son tumores biológicamente agresivos, de alto grado histológico y tienden a recaer a los 3 años del diagnóstico con un peor resultado clínico.

El sistema inmune juega un papel importante en la progresión del cáncer, se han propuesto hipótesis en las que se describe como un promotor de crecimiento así como en la erradicación de la enfermedad. En este estudio se analiza el infiltrado linfocítico estromal (TIL's) en 79 casos diagnosticados en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad en un periodo comprendido entre enero de 2005 a diciembre de 2010 y se hizo la correlación con el pronóstico final de las pacientes.

Resultados: Se analizaron 79 casos de mujeres con cáncer mama triple negativo, la media de edad fue de 55 años, el 65.8% fueron tumores de alto grado histológico y el promedio de sobrevivida fue de 82 meses. Se clasificó el infiltrado linfocítico estromal en 3 grupos (<10%, 10-50% y >50%). El 74.6% presentó TIL's menor al 10% y el 27.8% presentó TIL's del 10 al 50%, en ninguno de los casos analizados fue mayor al 50%. **Discusión:** En cuanto a las variables demográficas se hizo correlación con lo reportado en la literatura, sin embargo, la relación de TIL's con el pronóstico de la enfermedad no demostró significancia estadística a pesar de que en diversos metaanálisis se ha descrito esta asociación, esto pudo ser debido a heterogeneidad de la muestra, la calidad del tejido analizado, los polimorfismos genéticos propios de cada tumor o a un comportamiento diferente de estas variables en la población latina.

Palabras clave: Cáncer de mama triple negativo, Infiltración linfocítica estromal, Pronóstico.

Triple-negative breast cancer comprises 10% to 20% of breast neoplasms, these are biologically aggressive tumors with a high histological grade and tend to relapse after 3 years of diagnosis with a worst clinical result.

The immune system plays an important role in the progression of cancer, hypotheses have been proposed in which the immune system is described as a growth promoter as well as in the eradication of the disease. In this study, the

tumor-infiltrating lymphocytes (TIL's) was analyzed in 79 cases in the Hospital Central Sur de Alta Especialidad in a period between January 2005 to December 2010 and was made the correlation with the final prognosis of the patients. **Results:** We analyzed 79 cases of women with triple negative breast cancer, the mean age was 55 years, 65.8% were tumors of high histological grade and the average survival was 82 months. The tumor-infiltrating lymphocytes was classified into 3 groups (<10%, 10-50% and > 50%), 74.6% presented TIL's less than 10%, and 27.8% presented TIL's from 10 to 50%, none of the cases analyzed presented TIL over 50%. **Discussion:** Regarding the demographic variables, the correlation was made with that reported in the literature, however, the relationship of TIL with the prognosis of the disease did not show statistical significance, although in several meta-analyzes this association was found, this maybe was due to the heterogeneity of the sample, the quality of the tissue analyzed, the genetic polymorphisms of each tumor or a different behavior of these variables in the Latino population.

Key words: Triple negative breast cancer, Tumor-infiltrating lymphocytes, Prognosis.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Fecha de Entrega al Departamento de Enseñanza e investigación: 15 de diciembre de 2016

TITULO.

INFILTRACIÓN LINFOCÍTICA ESTROMAL COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL CARCINOMA DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Básica clínica

INVESTIGADORES.

Investigador principal (Director de tesis):

Nombre: María Irene Rivera Salgado Cargo: Jefe de servicio del Anatomía Patológica.

Correo electrónico y extensión: maria.irene.rivera@pemex.com Ext. 51731

Investigador asociado principal (Asesor):

Nombre: Verónica Bautista Piña Cargo: Médico adscrito del servicio de Anatomía Patológica.

Correo electrónico y extensión: veronica.bautistap@pemex.com Ext. 51737

Investigador asociado (Asesor estadístico):

Nombre: Marco Antonio Carmona Escamilla Cargo: Médico adscrito del servicio de Nefrología.

Correo electrónico y extensión: marcoantoniocarmona@gmail.com

Residente responsable de la tesis:

Nombre: Gabriel Ernesto Díaz Juárez Cargo: Médico residente de tercer año del servicio de Anatomía Patológica

Correo electrónico y extensión: gabrielernesto88@gmail.com Ext. 51733

ÍNDICE

TÍTULO.....	9
ANTECEDENTES.....	9
MARCO DE REFERENCIA.....	10
PANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACION.....	14
OBJETIVO.....	14
HIPOTESIS.....	15
DISEÑO.....	15
MATERIAL Y METODOS.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES.....	23
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	25

INFILTRACIÓN LINFOCÍTICA ESTROMAL COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL CARCINOMA DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.

ANTECEDENTES.

El sistema inmune juega un papel determinante en la progresión o erradicación de procesos tumorales y actualmente se está investigando el rol que juega la infiltración linfoplasmocitaria en diversos tumores, incluyendo el cáncer de mama. En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad con respecto a la incidencia de neoplasias es por mucho el carcinoma de mama el primer lugar| lo cual concuerda con las estadísticas mundiales.

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en mujeres y representa la 5ta causa de muerte en todo el mundo, en la mujer, siendo la primera causa de muerte provoca 522,000 muertes por año. En México no existe una incidencia exacta del cáncer de mama debido a que no hay un registro histopatológico, menos del 10% se diagnostica de manera oportuna y 50-80% son diagnosticados en etapas avanzadas. ⁽¹⁾

Existen diversos factores de riesgo conocidos ⁽²⁾:

1. Biológicos: género femenino, edad, antecedente personal o familiar de cáncer de mama (en mamá, hijas, hermanas), hallazgos histológicos en biopsia de hiperplasia ductal atípica, vida menstrual mayor de 40 años, densidad mamaria, ser portadora de los genes BRCA 1 o BRCA 2.
2. Ambientales o iatrogenos: Exposición a radiaciones ionizantes, radioterapia en el tórax.
3. Factores relacionados con antecedentes reproductivos: nuligesta, primer embarazo a término después de los 30 años, terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de 5 años.
4. Factores relacionados al estilo de vida: alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra, dieta rica en grasas, obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol mayor de 15 g/día, tabaquismo.

Para el estudio morfológico del carcinoma de mama existen dos consideraciones importantes: 1) si el tumor se encuentra únicamente en el componente epitelial (carcinoma in situ) o si se encuentra invadiendo el estroma (carcinoma infiltrante), 2) el tipo histológico. Nos enfocaremos únicamente en el carcinoma ductal de tipo infiltrante. ⁽³⁾

Existen múltiples clasificaciones y marcadores patológicos que son rutinariamente usados para estratificar a los pacientes de acuerdo a factores pronósticos y respuesta a tratamiento. En cuanto a la clasificación molecular del cáncer de mama ductal infiltrante se han descrito 4 subtipos: luminal A, Luminal B, HER2 y tipo basal o triple negativo, cada uno con expresión diversa de receptores de progesterona, receptores de estrógenos, HER2 y ki 67. ⁽⁴⁾

Los tumores luminal A y luminal B son similares, pues ambos típicamente expresan receptores de estrógenos y receptores de progesterona positivos, sin embargo, luminal A es usualmente HER2 negativo y se presenta en mujeres jóvenes, tienden a tener buen pronóstico, altos índices de supervivencia y bajos índices de recurrencia; Luminal B es más común que sea HER2 positivo, son de alto grado histológico, presentan ganglios linfáticos positivos y tienen mal pronóstico. Los tumores HER2 positivos tienden a ser receptores de estrógenos y progesterona negativos, ganglios linfáticos positivos y ser de mal pronóstico. ⁽⁵⁾

MARCO DE REFERENCIA.

El cáncer de mama triple negativo comprende del 10% al 20% de las neoplasias de mama y está caracterizado por ausencia en la expresión de receptores de estrógenos (ER), receptores de progesterona (PgR) y factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). Son tumores biológicamente agresivos, de alto grado histológico y tienden a recaer a los 3 años del diagnóstico con un peor resultado clínico. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾ Son significativamente más frecuentes en mujeres menores de 40 años, con presencia de la mutación BRCA 1 / 2, raza negra y etnia hispana. ⁽⁵⁾⁽⁸⁾

Los pacientes con cáncer de mama triple negativo no se benefician de las terapias hormonales o basadas en trastuzumab debido a la pérdida de receptores diana para estrógenos, progesterona y HER2. Por lo tanto, la cirugía y la quimioterapia, individual o en combinación, parecen ser las únicas modalidades disponibles. ⁽⁵⁾ Se ha reportado respuesta patológica completa del 30 al 50% de los casos cuando se usa tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, el uso de la quimioterapia basada en platino está actualmente en evaluación como una nueva opción, sin embargo, un número importante de pacientes aún no responden al tratamiento, y por lo tanto, se necesitan nuevas opciones de tratamiento. ⁽⁹⁾

Loi y colaboradores encontraron que la presencia de infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario estromal se asocia con mejores resultados en pacientes con carcinoma ductal infiltrante triple negativo tratados con quimioterapia basada en antraciclina. ⁽¹⁰⁾

El sistema inmune juega un papel importante en la progresión del cáncer, ya que se han propuesto hipótesis en las que se describe al sistema inmune como promotor de crecimiento así como en la erradicación de la enfermedad. ⁽¹¹⁾⁽²⁰⁾⁽²⁶⁾ En un inicio, el sistema inmune procede a la eliminación de células tumorales a través de linfocitos T CD4 y CD8 ⁽²⁴⁾, pero algunas células tumorales pueden persistir en un estado inactivo y posteriormente, expresar moléculas que promueven inmunosupresión y angiogénesis y de esta manera escapan al control del sistema inmune. ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽²¹⁾ Algunos autores, así mismo, relacionan el infiltrado linfocítico estromal elevado con mayor agresividad de la neoplasia, como rápido crecimiento, alto grado nuclear, mayor necrosis y diseminación, ⁽²²⁾ mientras que en otros estudios, se ha identificado que el infiltrado linfocítico estromal no debe usarse como un biomarcador pronóstico en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivos. ⁽²⁹⁾

La capacidad de inmunosupresión es importante para proteger al tejido normal del daño producido durante la respuesta inmune contra cualquier tipo de patógeno y son la inmunidad innata y adaptativa las que trabajan en conjunto para responder ante estos antígenos tumorales. En el cáncer de mama existen proteínas propias

que actúan como antígenos estimulantes de las células T y de esta manera inducen la regulación de la respuesta inmune. ⁽¹¹⁾

Se ha reportado que el infiltrado linfoplasmocitario en ciertos tumores malignos se relaciona con un mejor resultado clínico, incluyendo el cáncer de mama. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

Asimismo el infiltrado linfoplasmocitario es considerado un marcador fiable en la eficacia de la quimioterapia y tratamiento con trastuzumab en el cáncer de mama triple negativo, ⁽⁶⁾⁽¹⁷⁾ de igual forma se ha encontrado que la presencia de infiltrado linfocítico estromal posterior a quimioterapia neoadyuvante funciona como factor pronóstico en la supervivencia y se ha relacionado con mayor tiempo libre de enfermedad metastásica. ⁽²⁶⁾⁽²⁸⁾ Se cree que en sí estos tumores se asocian a gran cantidad de infiltración linfocítica estromal, esto debido a que existen mutaciones somáticas que expresan neoantígenos que despiertan esta respuesta inmunitaria. ⁽¹⁵⁾

El infiltrado linfoplasmocitario puede observarse en diversas áreas de los tumores de mama y pueden dividirse en estromales e intratumorales, los primeros son considerados los más representativos y reproducibles, así mismo, los infiltrados estromales son más abundantes que los intratumorales, facilitando así su cuantificación y evaluación. ⁽¹⁸⁾ Figura 1. Beckers y colaboradores analizaron 190 tejidos pertenecientes a pacientes con cáncer de mama triple negativo, de los cuales se les cuantificó el porcentaje de infiltrado linfocítico estromal dividiéndolo en 0 o ausencia virtual, 1 o infiltrado leve que corresponde a <30%, 2 o infiltrado moderado que corresponde a 30-60% y 3º infiltrado marcado que corresponde a >60%. ⁽²⁷⁾

Algunos autores mencionan que el infiltrado linfocítico estromal tiene factor de buen pronóstico cuando el tamaño del tumor es pequeño y la edad de la paciente en el momento del diagnóstico es menor. ⁽¹⁹⁾

La infiltración linfoplasmocitaria estromal en el cáncer de mama triple negativo puede ser utilizada en diversos factores:

1. Como factor pronóstico: La presencia de infiltrado linfocítico estromal se ha correlacionado con una mejor supervivencia general, incremento en la supervivencia libre de metástasis y disminución en las recurrencias. Diversos estudios han demostrado que hay un 15-20% de reducción en la recurrencia y mortalidad en tumores con infiltración linfocitaria. ⁽¹¹⁾⁽¹³⁾
2. Como factor predictivo: El infiltrado linfocítico estromal puede predecir una mejor respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante. Un metaanálisis reciente demostró que la identificación de infiltrado linfocitario estromal en biopsias pretratamiento correlacionó con una respuesta patológica completa en los especímenes quirúrgicos. ^{(11) (23)}
3. Como biomarcador de enfermedad residual: La enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo se considera un factor de mal pronóstico. La presencia de infiltrado linfocítico estromal en la enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante es un factor de buen pronóstico tanto en la supervivencia general, como en el periodo libre de metástasis. Estos pacientes con abundante infiltrado linfocítico estromal tienen los resultados más favorables, incluso si no logran una respuesta patológica completa. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾

Loi y colaboradores observaron que el aumento en la infiltración linfocítica estromal está asociado con la reducción en el riesgo relativo de recurrencia de la enfermedad. ⁽¹⁰⁾ Así mismo Adams y colaboradores obtuvieron evidencia de que la infiltración linfocítica estromal es un indicador pronóstico en pacientes con cáncer de mama triple negativo tratados con quimioterapia neoadyuvante. ^{(13) (25)}

El estudio de este tipo de tumores continúa debido a la mala respuesta a tratamiento que presentan. Actualmente existen grupos que han evaluado las mutaciones genéticas que se presentan en estos tumores y que dependiendo de su expresión presentan mejor o peor pronóstico y respuesta a tratamiento. ⁽¹⁶⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer de mama triple negativo se caracteriza por ser un tumor agresivo y con un pronóstico desfavorable, en el presente estudio se pretende demostrar si la intensidad de la respuesta inmune ante un tumor mamario triple negativo se correlaciona con mejor respuesta a tratamiento.

JUSTIFICACIÓN.

En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, desde el 2010 a la fecha se han reportado 713 casos de carcinoma ductal infiltrante, de los cuales, 16% corresponde a triple negativo.

Este tipo de tumores son biológicamente agresivos, de alto grado histológico, altamente recurrentes y metastásicos por lo que su pronóstico es muy pobre, además de no contar con terapia blanco para este tipo de tumores.

Debido al pronóstico desfavorable que tienen es importante analizar cualquier factor que favorezca una adecuada respuesta a tratamiento y mejora en el pronóstico de la enfermedad.

OBJETIVO.

Objetivo general

- Analizar si el infiltrado linfocítico estromal es un factor de buen pronóstico en el cáncer de mama ductal infiltrante triple negativo.

Objetivos específicos

- Estudiar qué porcentaje de tumores en cáncer de mama triple negativo presentan infiltrado linfocítico estromal.

HIPÓTESIS.

La presencia de infiltrado linfocítico estromal es un factor de buen pronóstico en el carcinoma de mama ductal infiltrante triple negativo y a mayor infiltrado linfocítico es mejor la respuesta al tratamiento y por lo tanto el pronóstico.

DISEÑO.

Observacional analítico, retrospectivo y transversal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de estudio.

Se revisaron de manera retrospectiva las 131 casos de pacientes con cáncer de mama triple negativo en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos entre 2005 y 2010.

Población de estudio:

Casos de mujeres de cualquier edad con carcinoma de mama ductal infiltrante triple negativo.

Tamaño de la muestra.

Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio: Secuencial

Criterios de selección:

Criterios de inclusión.

- Todos los casos de carcinoma de mama ductal infiltrante:
- Casos de pacientes del género femenino.
- Variante Triple negativo (correspondió a los casos con reacciones confiables de inmunohistoquímica para receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2 con testigos positivos).
- Que tuvieron seguimiento clínico en el expediente electrónico del HCSAE de Pemex.

Criterios de exclusión.

- Casos de carcinoma de mama ductal infiltrante triple negativo:
- Que no contaron con seguimiento clínico en el expediente electrónico del HCSAE de Pemex.
- En los que no fueron confiables las reacciones de inmunohistoquímica por mala fijación o artificios en el tejido valorándose mediante testigo interno (estructuras del tejido normal que son inmunomarcadas sin corresponder a tejido neoplásico).

Descripción de procedimientos.

- Se identificó en el sistema electrónico de Patología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad los casos de carcinoma ductal infiltrante correspondientes a mujeres de cualquier edad en el periodo de tiempo comprendido entre 2005 y 2010.
- Se identificó en el sistema electrónico de Patología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad los casos de carcinoma ductal infiltrante triple negativo.
- Se recabaron las laminillas del archivo del servicio de Patología y se valoró que todos contaran con reacciones de inmunohistoquímica negativas para RE, RP y HER2.
- Se clasificó de acuerdo a la presencia o ausencia de infiltración linfocítica estromal, considerándose este como a todo infiltrado compuesto por células plasmáticas y linfocitos maduros que se encontraran en la periferia de los nidos tumorales y que tuvieran un estrecho contacto con los mismos (Figura 1), dependiendo del porcentaje calculado de linfocitos se dividieron los casos en 3 grupos: menor al 10%, del 10 al 50% y más del 50%.

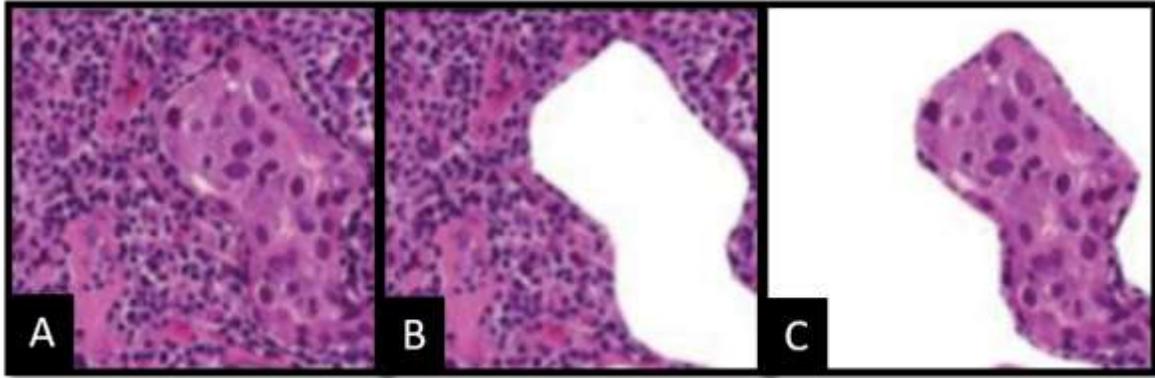


Figura 1. **A.** Microfotografía que muestra un nido de células ductales neoplásicas con abundante infiltrado linfocitario estromal e intratumoral. **B.** Infiltrado linfocítico estromal (se ha cortado el nido de células ductales neoplásicas y el infiltrado intratumoral). **C.** Nido de células neoplásicas ductales con algunos linfocitos intratumorales (se ha cortado el estroma circundante con el infiltrado linfocítico estromal). Tomado y modificado de García TP, Luque CM, Peláez FI, Fernández PY. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting.

- Se valoró en el expediente electrónico del HCSAE las notas de oncología con el fin de identificar el pronóstico que el médico oncólogo le otorgó a cada paciente.
- Se creó una base de datos con todas las variables a estudiar.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para variables demográficas.

Se valoró mediante una curva de Kaplan-Meier, la supervivencia global de las pacientes en relación con el infiltrado linfocítico estromal en sus diferentes porcentajes y así hacer la correlación de estos con el pronóstico.

RESULTADOS.

De los 131 casos se aplicaron criterios de exclusión y eliminación quedando un total de 79 casos analizables. Las características de estos casos están resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de los casos analizados.

Características	N=79 (%)
Edad media	55.4 años
Tamaño promedio del tumor	3.6 cm
Grado histológico	
Grado I	1 (1.2)
Grado II	26 (32.9)
Grado III	52 (65.8)
Infiltración linfovascular	
Presente	36 (45.5)
Ausente	17 (21.5)
No referida	26 (32.9)
Infiltración ganglionar	
Presente	33 (41.7)
Ausente	39 (49.3)
No referida	7 (8.8)
Infiltración linfocítica estromal	
< 10%	59 (74.6)
10-50%	22 (27.8)
>50%	0 (0)
Tipo de quimioterapia	
Alquilantes	69 (87.3)
Antraciclinas	60 (75.9)
Pririmidinas	44 (55.6)
Taxanos	14 (17.7)
Folatos	5 (6.3)
Inhibidor nucleosídico	5 (6.3)
Alcaloides	3 (3.7)
Estadio clínico	
0	0 (0)
I	1 (1.2)
IIA	32 (40.5)
IIB	18 (22.7)
IIIA	11 (13.9)
IIIB	8 (10.1)
IV	4 (5)
Metástasis	
Presente	28 (35.4)
Ausente	51 (64.5)
Promedio de sobrevida	82 meses
Pronóstico	
Bueno	61 (77.2)
Malo	18 (22.7)
Muerte	
Si (por causa de la neoplasia)	14 (17.7)
No	61 (77.2)

El promedio de edad fue de 55.4 años, el grado histológico prevalente fue el poco diferenciado en un 65.8% del total de los casos analizados, el 40.5% de las pacientes fue captada en un estadio clínico IIA y el 29.1% recibieron quimioterapia a base de ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo (Figura 2).

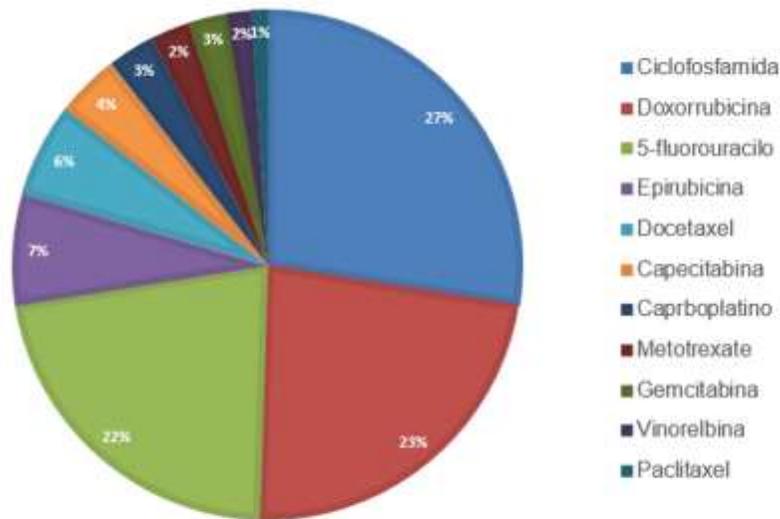


Figura 2. Tipo de quimioterapia utilizada. Se muestra de manera individual el porcentaje de pacientes tratadas con cada medicamento.

El 35.4% de las pacientes presentaron metástasis, los órganos más afectados en orden descendente fueron el pulmón, sistema nervioso central y hueso (Figura 3).

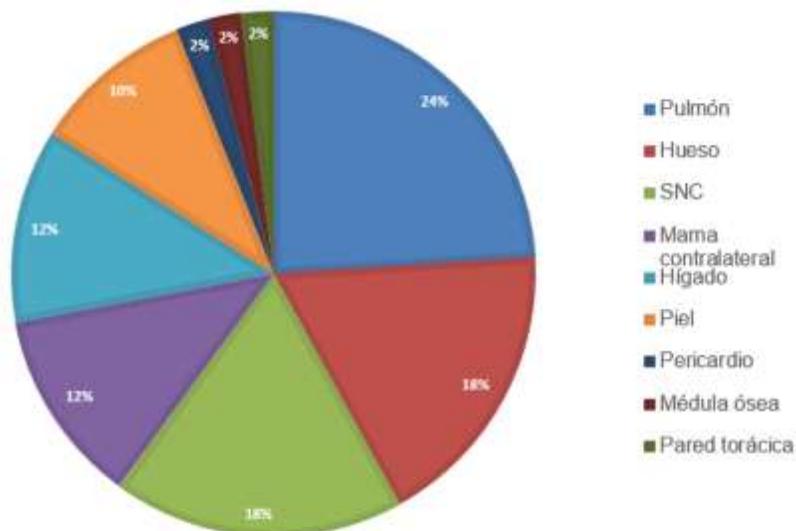
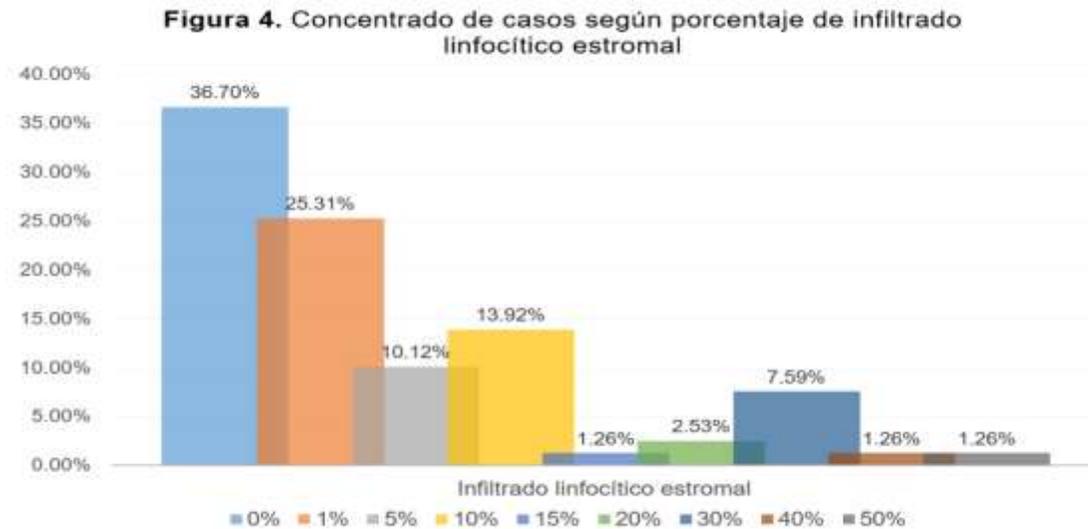


Figura 3. Porcentajes de metástasis a otros órganos identificados en las pacientes estudiadas.

La sobrevida promedio fue de 82 meses y 17.7 % de las pacientes fallecieron a causa de la enfermedad oncológica.

El 74.6% de los casos analizados presentó una infiltración linfocítica estromal menor al 10% y el 27.8% del 10 al 50%, ninguno de los casos analizados presentó una infiltración linfocítica mayor al 50%. (Figura 4)



En cuanto a la asociación del infiltrado linfocítico estromal y la sobrevida no se encontró significancia estadística por medio de una curva de Kaplan-Meier con una $P=0.5575$ (Figura 5), a diferencia de la relación de la sobrevida con la recaída

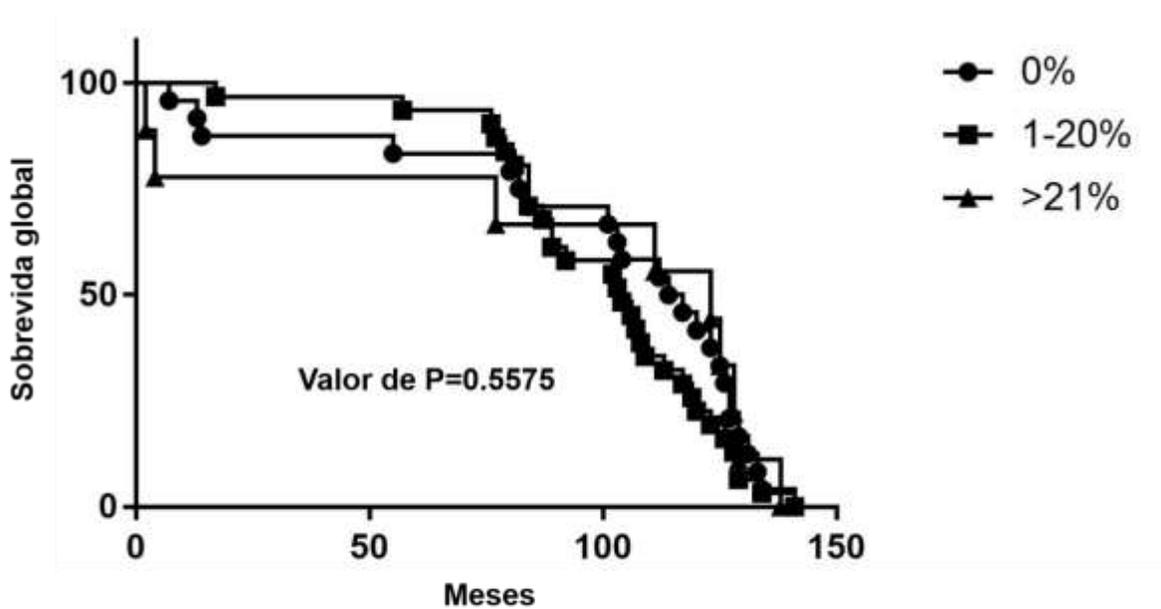


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier que muestra la sobrevida de las pacientes en relación con los diferentes porcentajes de infiltrado linfocítico estromal. 20

($P=0.0001$), en la que se pudo observar una sobrevida mayor en pacientes que no presentaron recaída, a diferencia de las que sí la presentaron. (Figura 6).

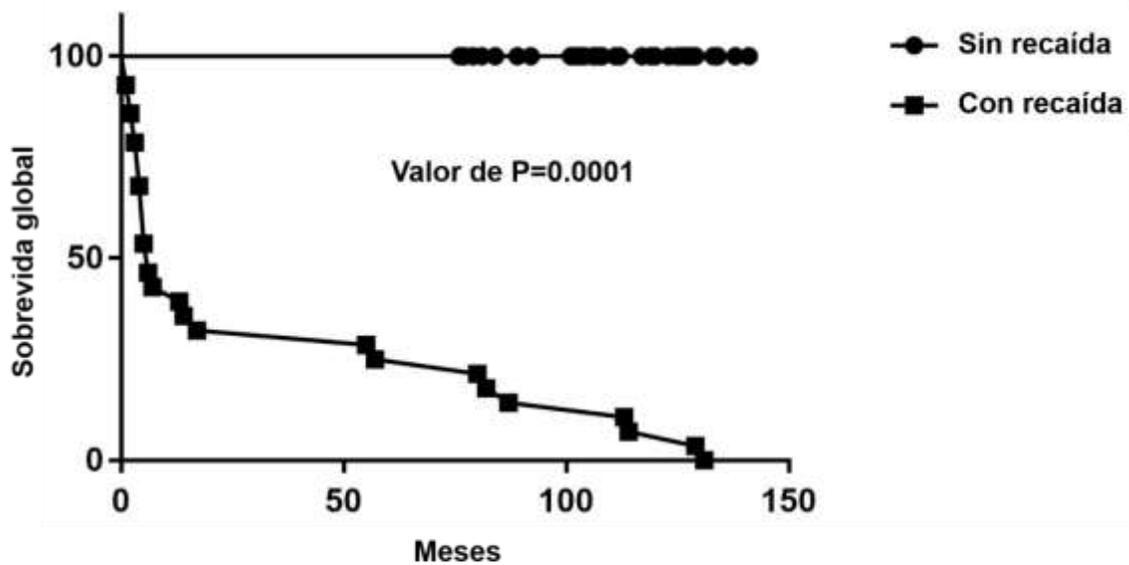


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier que muestra la sobrevida de las pacientes en relación con la recaída.

El grado histológico tampoco resultó tener significancia estadística con respecto a la supervivencia ($P=0.4199$). (Figura 7)

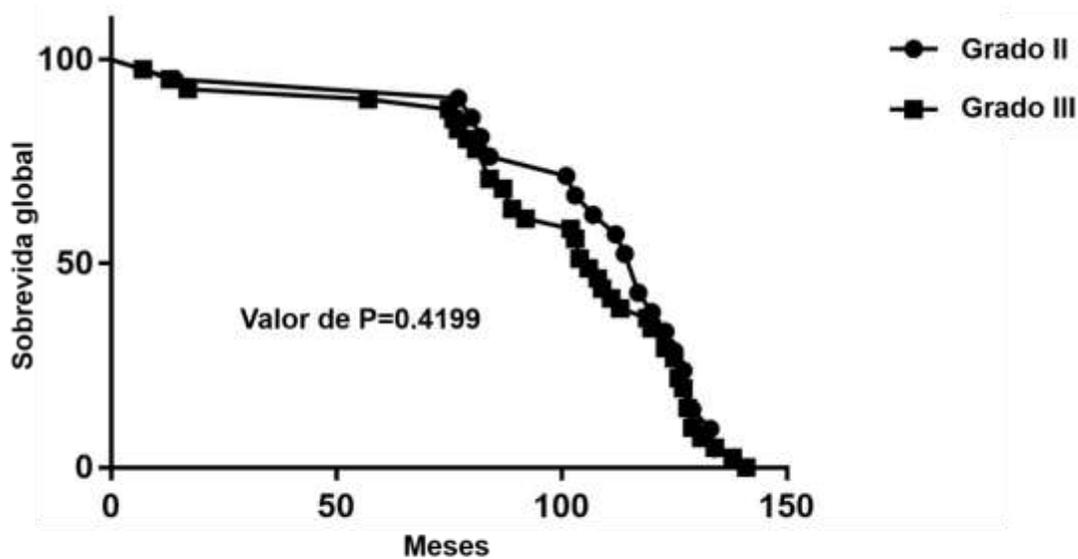


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier que muestra la sobrevida de las pacientes en relación con el grado histológico.

DISCUSIÓN

Las variables demográficas consideradas en el presente estudio tuvieron una correlación con lo reportado en la literatura, como son el promedio de edad, que en este caso fue de 55 años y el grado histológico, pues el 65.8% de los casos analizados corresponden a un grado III de la OMS y como ya se ha mencionado, este tipo de tumores tienden a ser de alto grado o de grado intermedio.

En cuanto a los resultados obtenidos del análisis estadístico, no fue significativa la relación entre el infiltrado linfocítico estromal y el pronóstico favorable. Algunos factores que pudieron contribuir a este resultado son:

- Tamaño de la muestra. De 131 pacientes fueron eliminados 52 quedando un total de 79, esto debido a que el material no se encontraba disponible en el archivo del hospital (solicitud del material por los pacientes), la pérdida de la vigencia del expediente que imposibilitó el análisis de los datos clínicos en estos casos, así como al mal procesamiento de los tejidos en otras unidades.
- Heterogeneidad de los casos analizados. Los casos analizados fueron muy heterogéneos, desde el tipo de quimioterapia que recibieron, la aplicación o no de quimioterapia neoadyuvante, la cirugía que se les realizó, etc. Esto sin mencionar que el cáncer de mama triple negativo tiene diversos subtipos moleculares que no fueron valorados.
- Características del tejido. El Hospital Sur de Alta Especialidad es una unidad de referencia y en el servicio de Patología se reciben múltiples casos de revisión, en un número considerable el material recibido para estudios de inmunohistoquímica o consulta histológica es limitado ya que no recibimos el total de bloques existentes, por lo tanto no podemos garantizar que el tejido analizado para fines de éste estudio sea el más representativo o adecuado para cumplir con nuestro objetivo.
- Población latina. Hasta el momento existen contados estudios de este tipo en población latina algunos con resultados similares a los nuestros ⁽²⁹⁾, la mayoría de los metaanálisis que se han realizado concentran pacientes de

Asia, Europa y Norteamérica, por lo que probablemente el comportamiento entre distintas razas sea diferente, sin embargo faltan evidencias para demostrarlo.

CONCLUSIONES.

El cáncer de mama la neoplasia maligna más común en la mujer, aunque el carcinoma triple negativo es una neoplasia poco frecuente, su mal pronóstico y poca respuesta a tratamiento obliga a continuar investigando para mejorar la esperanza de vida y el pronóstico de estas pacientes.

En diversos metaanálisis se ha comprobado la relación del infiltrado linfocítico estromal y la respuesta a quimioterapia neoadyuvante, el menor índice de metástasis y el pronóstico favorable secundario a las primeras dos características mencionadas. ^(11, 17)

Como puntos de oportunidad de este estudio sería prudente aumentar el tamaño de la muestra, homogenizar aún más los casos y hacer correlación del infiltrado linfocítico estromal con otras variables como son el tipo de quimioterapia y mutaciones propias del tumor como PD-L1 para así disminuir los sesgos en el estudio y obtener una mayor significancia estadística. De igual forma el continuar este tipo de investigaciones en población latina podrá orientarnos a saber si el comportamiento de los tumores y el infiltrado linfocítico estromal es similar al de otras regiones del mundo o hay factores que lo hacen diferente en nuestra población con el fin de poder ofrecer mejores opciones de tratamiento y una mejor calidad de vida a nuestras pacientes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Título segundo, Capítulo VI De la investigación en órganos, tejidos y sus derivados, productos y **cadáveres** de seres humanos artículos 59 (obtención, conservación, utilización preparación suministro y destino final.) y 60 (además del debido respeto al cadáver humano, la observación del título decimocuarto en cuanto a la materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos.)

En esta investigación se reunió información a través de los reportes diagnósticos y datos obtenidos en el expediente electrónico del servicio de patología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX. Esta información fue obtenida en forma individual a partir de los resultados histopatológicos registrados de cada estudio realizado y conforme a las características requeridas para este estudio, según los criterios de inclusión. Sin embargo el nombre de los pacientes no se utilizó, estos datos fueron reemplazados por un número consecutivo secuencial de acuerdo a como se incluirán en la investigación y el número de quirúrgico del estudio, de tal forma que se obtuvo una base de datos compuesta de casos organizados en orden descendente. Por tales motivos en este estudio no se requirió de consentimiento ético informado para su realización.

La base de datos que se utilizó en la presente investigación fue resguardada por el investigador y los tutores durante el desarrollo de la misma. Ellos fueron los únicos autorizados para realizar estudios metodológicos y el análisis de datos. Al final la base de datos fue entregada a la jefatura del servicio de Patología y la información se resguardó, bajo el título “Respuesta inflamatoria estromal como factor pronostico en el carcinoma de mama triple negativo”.

En caso de publicar lo obtenido en esta investigación, nunca se revelarán datos personales de los participantes, únicamente se publicará la información en resultados por promedio, modas, especificidad y sensibilidad de los criterios estudiados.

BIBLIOGRAFIA.

1. Ventura AC, Torres MG, Ávila BL. Hospitalization and mortality in Mexico due to breast cancer since its inclusion in the catastrophic expenditures scheme. *salud pública de méxico*. 2016; 58 (2): 187-196.
2. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Séptima Revisión. *Rev Gamo* 2017:16 (supl 1).
3. Tan PH, Kluk DJ, Armstrong K. Mama. En: Vasquez GO. *Patología Quirúrgica*. Vol 2. 10ma ed. USA: ELSEVIER; 2013.P. 1659-1770.
4. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. 2015; 24 (2015): S26-S35.
5. Reddy KB. Triple-negative breast cancers: an updated review on treatment options. *Current Oncology*. 2011; 18 (4): e173-179.
6. Miyashita M, Sasano H, Tamaki K, Hirakawa H, Takahashi Y, Nakagawa S. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triplenegative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Breast Cancer Research*. 2015; 17 (124): 1-13.
7. Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, Viale G, Conte P, Guarneri V. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Annals of Oncology*. 2014; 25 (3): 611-618.
8. Collington J, Lousberg L, Schroeder H, Jerusalem G. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2016; 8: 93-107.
9. Denkert C, Minckwitz G, Brase JC, Sinn BV, Gade S, Kronenwett R. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive and Triple-Negative Primary Breast Cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33 (9): 983-991.

10. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Annals of Oncology*. 2014; 25 (8): 1544-1550.
11. García TP, Luque CM, Peláez FI, Fernández PY. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting. *Clinical Medicine Insights*. 2016; 10 (S1): 31-39.
12. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*. 2015; 26 (2): 259-271.
13. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, et al. Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancers From Two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (27): 2959-2966.
14. Hae PI, Young KS, Yoon RJ, Kwon Y, Hyun KJ, Jin MH, et al. Prognostic Implications of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Association With Programmed Dead Ligand 1 Expression in Early-Stage Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2016; 16 (1): 51-58.
15. Pruneri G, Vingiani A, Bagnardi V, Rotmensz N, De Rose A, Palazzo A, et al. Clinical validity of tumor-infiltrating lymphocytes analysis in patients with triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 2016; 27: 249-256.
16. He J, Yang J, Chen W, Wu H, Yuan Z, Wang K, et al. Molecular Features of Triple Negative Breast Cancer: Microarray Evidence and Further Integrated Analysis. *PLOS ONE*. 2015: 1-13.
17. Wang K, Xu J, Zhang T, Xue D. Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7 (28): 44288-44298.

18. Luen SJ, Savas P, Fox SB, Salgado R, Loi S. Tumor-infiltrating lymphocytes and the emerging role of immunotherapy in breast cancer. *Pathology*. 2017; 49 (2): 141-155.
19. Tomioka N, Azuma M, Ikarashi M, Yamamoto M, Sato M, Watanabe K, et al. The therapeutic candidate for immune checkpoint inhibitors elucidated by the status of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL'S) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple negative breast cancer (TNBC). *Breast Cancer*. 2017: 1-9.
20. Ravelli A, Roviello G, Cretella D, Cavazzoni A, Biondi A, Cappelletti MR, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and breast cancer: Beyond the prognostic and predictive utility. *Tumor Biology*. 2017: 1-8.
21. Wein L, Savas P, Luen SJ, Virassamy B, Salgado R, Loi S. Clinical validity and utility of tumor-infiltrating lymphocytes in routine clinical practice for breast cancer patients: Current and future directions. *Front. Oncol*. 2017; 7(156): 1-10.
22. Ku YJ, Kim HH, Cha JH, Shin JH, Chae EY, Choi WJ, et al. Predicting the level on tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: Usefulness of breast MRI computer-aided detection and diagnosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017; 00(00): 1-7.
23. Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Noda S, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) to predict the treatment response to eribulin chemotherapy in breast cancer. *PLOS ONE*. 2017: 1-10
24. Park IA, Hwang SH, Song IH, Heo SH, Kim YA, Bang WS, et al. Expression of the MHC class II in triple-negative breast cancer is associated with tumor-infiltrating lymphocytes and interferon signaling. *PLOS ONE*. 2017: 1-14.
25. Castaneda CA, Mittendorf E, Casavilca S, Wu Y, Castillo M, Arboleda P. Tumor infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *World J Clin Oncol*. 2016; 7(5): 387-394.
26. Cimino MA, Foote JB, Emens LA. Immune Targeting in Breast Cancer. *Oncology Journal*. 2015: 1-14.

27. Beckers RK, Seliger CI, Vilain R, Madore J, Wilmott JS, Harvey K. Programmed death ligand 1 expression in triple-negative breast cancer is associated with tumor-infiltrating lymphocytes and improved outcome. *Histoathology*. 2016; 69: 25-34.
28. Adams S, Goldstein LJ, Sparano JA, Badve SS. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) improve prognosis in patients with triple negative breast cancer (TNBC). *Oncoimmunology*. 2015; 4(9): 1-3.
29. Criscitiello C, Bagnardi V, Pruneri G, Vingiani A, Esposito A, Rotmensz N, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in small HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer*. 2017; 87: 164-171.