



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"

**ANALISIS RETROSPECTIVO DE SOBREVIDA EN UNA POBLACION DE PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA DE SUBTIPO INTRÍNSECO TRIPLE NEGATIVO EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

T E S I S

DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN

ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA

ALUMNA: CLAUDIA KRYSTELL JIMENEZ GAISTARDO

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS
AREA CLINICA, ONCOLOGIA MEDICA
DIRECCION.- CUAUHEMOC NO. 330, COL. DOCTORES, DEL. CUAUHEMOC, MEXICO, D.F.
CORREO ELECTRONICO.- kryssmd@gmail.com, TEL. 56276900, EXT. 22530

ASESOR CLINICO: MARIA DE LA LUZ GARCIA TINOCO
ONCOLOGO MEDICO

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS
AREA CLINICA, ONCOLOGIA MEDICA
DIRECCION.- CUAUHEMOC NO. 330, COL. DOCTORES, DEL. CUAUHEMOC, MEXICO, D.F.
CORREO ELECTRONICO.- maridelaluz_g@yahoo.com.mx, TEL.

56276900, EXT. 22530

ASESOR METODOLOGICO: GABRIEL GONZALEZ AVILA
MEDICO INTERNISTA

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS
AREA CLINICA, MEDICINA INTERNA E INVESTIGACION
DIRECCION.- CUAUHEMOC NO. 330, COL. DOCTORES, DEL. CUAUHEMOC, MEXICO, D.F.
CORREO ELECTRONICO.- gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx, TEL. 56276900, EXT. 21960

CDMX, MARZO 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 19/11/2015

DRA. MARIA DE LA LUZ GARCIA TINOCO

PRESENTE

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

**ANALISIS RETROSPECTIVO DE SOBREVIDA EN UNA POBLACION DE PACIENTES CON
CANCER DE MAMA DE SUBTIPO INTRINSECO TRIPLE NEGATIVO EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

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

Núm. de Registro
R-2015-3602-27

ATENTAMENTE


DR.(A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

MEXICO, DISTRITO FEDERAL, FEBRERO, 201



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MEDICA

DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA

DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

CORREO ELECTRONICO.- gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx, TEL. 56276900, EXT. 21960

DR. JUAN ALEJADRO SILVA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ONCOLOGÍA MEDICA

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

CORREO ELECTRONICO.- drsilva@mexis.com TEL. 56276900, EXT. 21960

DRA. MARIA DE LA LUZ GARCIA TINOCO

ASESOR DE TESIS

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

CORREO ELECTRONICO.- drsilva@mexis.com TEL. 56276900, EXT. 21960

DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA

DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

CORREO ELECTRONICO.- gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx, TEL. 56276900, EXT. 21960

DRA. CLAUDIA KYSTELL JIMENEZ GAISTARDO

RESIDENTE DE 3er AÑO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ONCOLOGIA MEDICA

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

CORREO ELECTRONICO.- kryssmd@gmail.com, TEL. 56276900, EXT. 21960



IMSS

**CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
EMERGENCIA E INVESTIGACIÓN**

CEDULA DE INFORMACION

ALUMNA: CLAUDIA KRYSTELL JIMENEZ GAISTARDO

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS
AREA CLINICA, ONCOLOGIA MEDICA
DIRECCION.- CUAUHTEMOC NO. 330, COL. DOCTORES, DEL. CUAUHTEMOC,
MEXICO, D.F.
CORREO ELECTRONICO.- kryssmd@gmail.com, TEL. 56276900, EXT. 22530

ASESOR CLINICO

MARIA DE LA LUZ GARCIA TINOCO

ONCOLOGO MEDICO

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS
AREA CLINICA, ONCOLOGIA MEDICA
DIRECCION.- CUAUHTEMOC NO. 330, COL. DOCTORES, DEL. CUAUHTEMOC,
MEXICO, D.F.
CORREO ELECTRONICO.- mariadelaluz_g@yahoo.com.mx, TEL. 56276900, EXT 22530

ASESOR METODOLOGICO: GABRIEL GONZALEZ AVILA
MEDICO INTERNISTA

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS
AREA CLINICA, MEDICINA INTERNA E INVESTIGACION
DIRECCION.- CUAUHTEMOC NO. 330, COL. DOCTORES, DEL. CUAUHTEMOC,
MEXICO, D.F.
CORREO ELECTRONICO.- gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx, TEL. 56276900, EXT.

21960

INDICE

ABREVIATURAS	4
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACION	13
HIPOTESIS	14
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y METODOS	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
VARIABLES	19
PROCEDIMIENTOS	25
ANALISIS ESTADISTICO	26
ASPECTOS ETICOS	27
RECURSOS	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	29
BIBLIORAFIA	30
ANEXOS	33

ABREVIATURAS

AJCC 7 ^a ed.	American Joint Committee on Cancer
BGC	Biopsia de ganglio centinela
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
CC	Cuadrantectomía
CM	Cáncer de mama
CMN Siglo XXI.	Centro Medico Nacional Siglo XXI
DA	Disección axilar
DRA	Disección radical axilar
EC	Epirrubicina, 5 Fluorouracilo
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FEC	5 Fluorouracilo, Epirrubicina, Ciclofosfamida
FISH	Fluorescence in situ hybridization, Hibridación fluorescente in situ
FSH	Hormona folículo estimulante
GC	Ganglio centinela
Her2	Factor de crecimiento epidérmico humano 2
IMC	Índice de masa corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
MRM	Mastectomía radical modificada
NCTFU	No clasificado, tratamiento fuera de la unidad
NOM	Norma Oficial Mexicana

RE	Receptores de estrógenos
RP	Receptores de progesterona
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
SLP	Sobrevida libre de progresión
T	Taxano, tumor
TN	Triple negativo
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad

ANTECEDENTES

El cáncer de mama constituye una entidad con una historia natural heterogénea y compleja, a pesar de los avances, actualmente en el mundo constituye, el segundo diagnóstico de malignidad mas frecuente, contabilizando alrededor de un millón de casos por año ⁱ, es también una de las principales causas de muerte en mujeres en el mundo con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo ⁱⁱ. En Estados Unidos, el cáncer de mama es el cáncer femenino mas común, la segunda causa mas común de muerte en mujeres por cáncer y la principal causa de muerte en mujeres de 20 a 59 años ⁱⁱⁱ.

En relación a la magnitud del cáncer de mama en México ^{iv}, desde el 2006, desplazando al cáncer cervico-uterino, se encuentra en el primer lugar de mortalidad en mujeres mayores de 25 años. La información mostrada por el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en 2003, se tradujo en que en las instituciones del Sistema Nacional de Salud diagnosticaron mas de 50 casos de cáncer mamario en cada día laborable, la mayoría en etapas avanzadas, con una incidencia de 7.57 casos por cada 100 mil habitantes, principalmente mujeres, siendo de 14.63 frente a 0.27 en varones ^v

En el año 2010 la tasa de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, representando un incremento del 49.5% en los últimos 20 años. Con diferencias notorias y tasas mas altas en los estados del centro y el norte, en las que seis estados concentraron la mitad de las muertes por cáncer de mama en 2010: Distrito Federal (13.4%), Estado de México (12.4%), Jalisco (8.2%),

Veracruz (6.4%), Nuevo León (6%) y Guanajuato (3.8%)^{vi}, siendo el Instituto Mexicano del Seguro Social el que ocupa el primer lugar como institución a cargo de la atención médica de estas pacientes, con el 48.9% de registro, le siguen las unidades de la Secretaría de salud y en tercer lugar el ISSSTE, distribución que es de esperarse por la cantidad de derechohabientes de cada una de las instituciones que brindan la atención^{vii}.

La estadística de sobrevida es de gran importancia ya que ayuda a estimar el pronóstico de los pacientes, y con el análisis de esta información, evaluar las opciones de tratamiento y monitorizar el progreso de los programas de control regional, nacional e internacional.

Los desenlaces de sobrevida se basan en el estudio de grandes grupos poblacionales con una gama de factores intrínsecos y extrínsecos que contribuyen a las diferencias de resultados internacionales, nacionales y regionales, por lo cual es importante tener en cuenta que para conocer el desempeño actual de nuestro medio, la recolección de información de alta calidad, el análisis e investigación, permanecen siendo los pilares para crear ideas de investigación subsecuentes y estrategias que impacten en la mejoría de los desenlaces.

Actualmente la sobrevida del cáncer de mama ha presentado una mejoría global, sin embargo el panorama es distinto para un subgrupo de pacientes definido como cáncer de mama triple negativo (TN), que representa el 20% de los cánceres de mama diagnosticados en el mundo, término que se ha aplicado a los cánceres de mama con baja expresión de receptores de estrógenos (RE), receptores de

progesterona (RP) y receptores de factor de crecimiento epidérmico humano 2

Dentro de los factores intrínsecos relacionados a la enfermedad con impacto en sobrevida se han estudiado diversos factores pronósticos y predictivos clínicos e histopatológicos, entre los mas importantes se encuentran la expresión de tres biomarcadores: receptor de estrógenos, receptor de progesterona y factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2)^{viii, ix}; de acuerdo a la expresión medida por inmunohistoquímica de estos biomarcadores se clasifican en subtipos intrínsecos internacionalmente aceptados y reproducidos, los cuales fueron definidos en St. Gallen 2013^x como Luminal A, B, Her2 positivo y Triple Negativo (Anexo 1). La ausencia en la expresión de estos tres marcadores biológicos determinados por inmunohistoquímica, como se escribió antes, se ha definido como Triple Negativo (TN)^{xi}, mostrando un comportamiento mas agresivo, con incidencia mundial de aproximadamente el 15-20% de los canceres de mama en general^{xii} y el 15% de todos los canceres de mama invasivos^{xiii}. El CM TN es caracterizado por una histología de carcinoma ductal infiltrante y mas raramente carcinoma medular, puede mostrar necrosis geográfica y respuesta linfocítica estromal^{xiv}, alto grado de proliferación y altas tasas de mitosis^{xv}; epidemiológicamente es más predominante en mujeres menores de 40 años premenopáusicas con un odds ratio de 2.13^{xvi}.

La fisiopatología y determinantes moleculares del CM TN aun no han sido bien definidos, aunque se han identificado patrones de expresión génica-proteica de características agresivas, como el alto contenido de p53, mutaciones BCRA1, expresión de BCL-2^{xvii}.

Usualmente se considera al CM TN como tumor “basal-like”, sin embargo no deben tomarse como equivalentes, ya que los tumores “basal-like” son entidades que se definen por expresión genética del “panel basal”, un panel único de genes de proliferación que incluyen: el receptor de factor de crecimiento epidérmico 1, citoqueratinas 5/6 y c-kit, así como baja expresión de genes codificantes de receptores hormonales y HER2. Solo el 71% de los CM TN corresponden al subtipo basal, y el 77% de los tumores basales son TN por inmunohistoquímica ^{xviii} .

Se ha observado que los CM TN muestran mayores tasas de recurrencia en comparación con los otros subtipos de cáncer de mama, con presentación de un pico característico de recurrencia tumoral a distancia, aproximadamente dentro de los 3 años posterior al diagnóstico, característicamente de ubicación loco-regional, pulmonar y cerebral, menos frecuentemente óseo ^{xix, xx} .

El CM TN se relaciona también a peor pronóstico, además de menor sobrevida específica por cáncer ^{xxi, xxii} como se mostró en 2012 en un estudio con 12,902 mujeres presentado por el National Comprehensive Cancer Network ^{xxiii} , comparando los distintos subtipos biológicos, reportando sobrevida cáncer específica peor en CM TN (con hazard ratio [HR] 2.99, 95% IC 2.59-3.45) y una peor sobrevida global (HR 2.72, 95% IC 2.39-3.10) . Hasta el momento, sin opción de tratamientos dirigidos ^{xxiv} , además de la quimioterapia ^{xxv, xxvi} .

El CM es una enfermedad genética que ha mostrado una gran variabilidad entre los grupos étnicos del mundo en relación a la incidencia, características clínicas y

pronósticos^{xxvii}, así como el vínculo con factores que se han asociado a mayor riesgo para presentar CM TN como diabetes, hipertensión arterial, estado premenopáusico^{xxviii}, exposición hormonal exógena^{xxix}, incluso, algunos estudios han relacionado al sobrepeso y la obesidad con el fenotipo TN^{xxx}.

Lo previamente expuesto y el trabajo de la medicina traslacional ha permitido la actual clasificación de los subtipos moleculares de cáncer de mama ya descritos^{xxxi} entendiéndolo, por tanto, la heterogeneidad de esta enfermedad a fin de buscar oportunidades terapéuticas más enfocadas y el avance a la idealización de la medicina personalizada.

Sin embargo, la información con la que contamos en su mayoría proviene de estadística extranjera, en nuestro conocimiento en relación a información médica nacional, se publicó en 2011 por Lara-Medina F y colaboradores^{xxxii} la prevalencia de cáncer de mama TN en pacientes hispanas, además de las características clínico patológicas asociadas al impacto pronóstico, encontrando que la mediana de edad al diagnóstico fue de 50 años (11 años más jóvenes que lo reportado en Estados Unidos de América), prevalencia de 23.1% que fue mayor comparada a la reportada en población de raza blanca, con factores independientes asociados: jóvenes, pre-menopáusicas, con paridad incrementada, uso de métodos anticonceptivos, grado histológico alto y enfermedad avanzada. Se encontró asociación a mayor riesgo para recurrencia loco-regional, menor supervivencia libre de enfermedad y menor supervivencia cáncer específica que fueron tasas más deletéreas que en comparación con pacientes con cáncer de mama no-TN.

En 2008, Gerson R y colaboradores^{xxxiii} evaluaron la Tasa de recurrencia y sobrevida en cáncer mamario temprano (EC I-IIB) con inmunofenotipo TN (que correspondió al 15.4% del total de la población estudiada), encontrando que en relación a los demás inmunofenotipos hubo mayor asociación en CMTN a proliferación celular aumentada ($p < 0.000$), menor edad de presentación (mediana 43 años), mayor tamaño tumoral (mediana 2.5 cm) y menor proporción de pacientes en etapa I, así como mayor frecuencia de recurrencia (17.6 % comprada con el mejor resultado que correspondió al fenotipo luminal A de 5.8%), mayor porcentaje de muerte en el grupo triple negativo (del 17.6% en comparación al mejor grupo luminal con el 7.1%), ocurriendo la mayoría de los decesos en una media de 13 meses.

Se ha explorado en 2014 por Ruvalcaba Limon E y colaboradores^{xxxiv} en el campo de la neoadyuvancia, la tasa de respuesta clínica patología por subtipos intrínsecos inmunohistoquímicos en población mexicana en EC II-III donde reportaron mayores respuestas en el subgrupo Luminal B HER2+ con el 23%.

Más recientemente en 2015 se publicó por Pérez-Rodríguez G^{xxxv} la Prevalencia de cáncer de mama por subtipos en un hospital general de zona en el IMSS, reportando que el subgrupo Luminal A es el más frecuente y junto con el subtipo Luminal B son los que tienen mejor pronóstico comparado con los subtipos TN y Her2.

En nuestra Institución Hospitalaria de Oncología se ha investigado el porcentaje de respuesta patología completa en pacientes con CM etapa clínica III, perfil TN posterior a quimioterapia neo adyuvante con resultados similares a lo reportado en la literatura mundial^{xxxvi},

Resulta de destacar por tanto que la información internacional y nacional antes descrita muestra que el CMTN es un grupo con peor pronóstico en comparación con los demás subgrupos definidos por inmunohistoquímica, y aún más relevante que en nuestra población mexicana se han evidenciado en algunos reportes resultados más deletéreos en comparación con la población mundial, que traducen en peor supervivencia a población en etapa productiva en su mayoría y con gran impacto en el desarrollo social asociado al pobre pronóstico, motivo por el cual nace la inquietud de investigación de este protocolo de tesis ya que no conocemos el impacto de esta importante determinante estadística como lo es la supervivencia en nuestra unidad, siendo un Hospital de concentración oncológico con mayor proporción de derechohabientes en nuestro país.

El incremento en los sistemas de reporte e información científica permiten conocer las características epidemiológicas de la población estudiada, y hacer posible la comparación objetiva con los resultados mostrados en otros centros de atención médica, específicamente en este subtipo de cáncer de mama con limitadas posibilidades terapéuticas a fin de buscar la traducción en el incremento de la intervención oportuna para la investigación y tratamiento más efectivo de esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No queda duda que el cáncer de mama es un problema de salud pública en México, situación similar al resto del mundo. Los avances en investigación e identificación de varios factores, han contribuido a la mejora sustantiva en el manejo y pronóstico de la enfermedad, siendo posible en el momento actual lograr sobrevividas globales a cinco años superiores a 70% en etapas tempranas, condición que no se transpola al Cáncer de mama subtipo Triple Negativo^{xxxvii}.

Hemos aprendido mucho de la experiencia científica internacional y nacional en donde se reportan resultados con peor pronóstico en el subgrupo triple negativo de cáncer de mama, y aún resultados mas ominosos en algunas investigaciones en nuestra población mexicana por lo cuál, se identifica el problema en el que no se ha evaluado de forma especifica en nuestra institución la sobrevivida de pacientes con cáncer de mama de subtipo triple negativo, siendo esta, una enfermedad con gran impacto en el desarrollo social debido al grupo de población femenina en edad productiva afectado en su mayoría, al pobre pronóstico y oportunidades terapéuticas, motivo por el que se origina la pregunta de investigación de este protocolo de tesis:

¿Cuál es la sobrevivida en una población de pacientes con cáncer de mama de subtipo intrínseco triple negativo en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI ?

JUSTIFICACION

El conocer la frecuencia y la tendencia del cáncer de mama en nuestra población mexicana es de gran utilidad para la evaluación de prioridades en salud, así como para la organización de los servicios y llevar a cabo programas de investigación, promoción y atención de la salud con base en los factores que guían el manejo específico con respuestas evidenciadas científicamente a nivel internacional.

Por tanto surge el interés de realizar un reporte descriptivo de morbilidad, intervención terapéutica, evolución clínica y sobrevida en una población de pacientes con cáncer de mama de subtipo intrínseco triple negativo, que recibe atención médica en un Hospital Oncológico de referencia y con alta concentración de pacientes a escala nacional, con la perspectiva de evaluar de manera objetiva las características epidemiológicas y el resultado de los tratamientos emprendidos en nuestras pacientes, con la particularidad esperada y muchas veces no evaluada de grupos poblacionales específicos, que contribuya en el aporte del conocimiento representativo de nuestra población mexicana, y la comparación con los resultados obtenidos por otros grupos que publican su experiencia periódicamente y que contribuyen a los estándares de tratamiento en la actualidad aportando bases para un enfoque intervencional en ámbito de investigación y terapéutico. El uso de la información permite entender el desempeño comparado con otros grupos poblacionales, con el objetivo principal de alcanzar resultados que sean comparables con los mejores en el mundo y ofrecer la mejor atención a nuestra población mexicana.

HIPOTESIS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título Segundo, De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, en el Artículo 17 se establece los riesgos de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efecto de este Reglamento, este estudio se clasifica como una Investigación sin riesgo, al tratarse de un estudio retrospectivo con uso de una fuente secundaria de información como lo es el expediente clínico.

Dado que por definición los estudios descriptivos son diseñados para detallar la distribución de las variables de estudio, no considera hipótesis causales o de otro tipo.

De acuerdo a lo antes expuesto, y tratándose este estudio en el ámbito descriptivo no requiere hipótesis.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes con cáncer de mama subtipo triple negativo .

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar y describir los desenlaces (SLE, SG) por etapas clínicas

Describir las características basales de las pacientes y los tratamientos recibidos

MATERIAL Y METODOS

1. Diseño del estudio:

Tipo de intervención: Observacional

Tipo de Análisis: Descriptivo y analítico

Temporalidad: Retrospectivo

2. Universo de estudio

Todos los pacientes que cumplen criterios de selección, que ingresaron al servicio de Oncología Médica en el periodo del primero de enero de 2009 al primero de enero de 2014 en Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

3. Tipo de muestreo y tamaño de muestra

Casos consecutivos de pacientes que cubran los criterios de selección, durante el periodo del primero de enero de 2009 al primero de enero de 2014 en Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI, IMSS.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Mujeres
2. Edad igual o mayor a 18 años
3. Diagnóstico de cáncer de mama, subtipo intrínseco triple negativo, corroborados con inmunohistoquímica o FISH por el departamento de Patología del Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI, IMSS.
4. Pacientes que recibieron manejo específico por el servicio de Oncología Médica.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes quienes no cuenten con expediente clínico completo al momento de la evaluación.
2. Falta de reporte de diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímica.
3. Antecedente de un cáncer segundo primario diferente a cáncer de mama.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Paciente que interrumpió manejo oncológico médico específico en nuestro centro hospitalario por cambio de institución de salud tratante o por causa desconocida.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES DE INTERES. DEFINICIONES OPERACIONALES.

Sobrevida global

El porcentaje de pacientes vivas a 5 años, iniciando al momento del diagnóstico y/o inicio del tratamiento en escenario curativo o metastásico.

Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: Discreta. Indicador: Porcentaje.

Sobrevida libre de enfermedad

En pacientes con enfermedad inicial localizada y localmente avanzada sometidos a tratamiento curativo, es el intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento radical de la enfermedad y la recurrencia.

Tipo de variable: Cuantitativa. Escala de medición: discreta. Indicador: meses.

Sobrevida libre de progresión

En pacientes con enfermedad inicial metastásica, es el intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento (tiempo cero) y la progresión de la enfermedad, medida en meses.

Tipo de variable: Cuantitativa. Escala de medición: discreta. Indicador: meses.

Antecedente personal de cáncer de mama

Diagnóstico previo de cáncer de mama en cualquier etapa.

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica. Indicador: 1. si, 2 no

Antecedente familiar de cáncer de mama

Diagnóstico previo de cáncer de mama en cualquier etapa en familiar de primer grado.

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica. Indicador: 1. si, 2 no, 3 se desconoce

Antecedente personal de enfermedad mamaria benigna

Diagnóstico previo de cualquier enfermedad mamaria benigna

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica. Indicador: 1. si, 2 no, 3. Se desconoce

Nuliparidad

Embarazos no llevados a término

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica. Indicador: 1. si, 2 no, 3 paridad posterior a los 30 años.

Lactancia materna

Acción de toma de leche del seno materno.

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica. Indicador: 1. si, 2 no, 3 se desconoce.

Estado menopaúsico

Es la ausencia de menstruación, incluyendo las siguientes consideraciones: previa

ooforectomía bilateral; edad mayor o igual a 60 años; edad menor a 60 años y amenorrea por mas de 12 meses en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno o supresión ovárica y FSH y estradiol en rangos de postmenopausia; si se administra tamoxifeno o toremifeno en pacientes de edad menor a 60 años, la FSH y estradiol en rangos de postmenopausia.

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica. Indicador: 1. premenopausia, 2. posmenopausia.

Alcoholismo

Ingesta de alcohol en al menos 3 ocasiones a la semana o mas de 400ml de alcohol al día, por mas de 1 año consecutivo.

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica. Indicador: 1. si, 2 no, 3. No es posible determinarlo.

Tabaquismo

Consumo de al menos 3 cigarros a la semana. O tabaquismo pasivo indeterminado

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica. Indicador: 1. si, 2 no, 3. tabaquismo pasivo, 4. No es posible determinarlo.

Histopatología.

De acuerdo a reporte histopatológico emitido por el servicio de Patología del Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI.

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: ordinal. Indicador: histopatología

Estado ganglionar

De acuerdo a TNM como se especifica en anexo correspondiente

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: ordinal. Indicador: etapa clínica

Tamaño tumoral

De acuerdo a TNM como se especifica en anexo correspondiente

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: ordinal. Indicador: centímetros

Invasión linfovascular

De acuerdo a reporte histopatológico emitido por el servicio de Patología del Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI.

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica. Indicador: 1. si, 2 no.

Grado tumoral

De acuerdo a reporte histopatológico emitido por el servicio de Patología del Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI.

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica. Indicador: 1. Grado 1, 2. Grado 2, 3. Grado 3.

Triple negativo

De acuerdo a la sociedad Americana de Oncología Clínica/Colegio de Patología Americana (ASCO/CAP). Ausencia de expresión por inmunohistoquímica de: receptores hormonales (<1%), Her2 negativo (inmunohistoquímica 0 a 1+, o por FISH no amplificado)

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica. Indicador: 1. Triple negativo, 2. Diferente a triple negativo.

VARIABLES UNIVERSALES

Edad

Definición conceptual: Tiempo transcurrido, generalmente expresado en años o meses, a partir del nacimiento y hasta el momento en que se requiere contar dicho dato.

Definición Operacional: Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento de la inclusión al estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Discreta.

Indicador: años

Sexo

Definición conceptual: Condición anatómica que distingue al hombre de la mujer.

Definición operacional: Con fines de este estudio se medirá en hombre o mujer. Se revisará la base de datos y el expediente correspondiente para tomar la información requerida.

Tipo variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica. Indicador: 1. Mujer, 2
Hombre

PROCEDIMIENTOS

A partir de la base de datos de pacientes con Diagnóstico de Cáncer de mama, y con la selección pertinente en relación a los criterios de selección, se construirá una relación de ellos para consultar sus expedientes clínicos. Se identificará que reúnan los criterios de selección especificados y a partir de ahí se medirán las variables de estudio para integrar los datos en una base de datos para el análisis correspondiente.

ANALISIS ESTADISTICO

Es un estudio retrospectivo de información clínica de pacientes con cáncer de mama, subtipo intrínseco triple negativo, que ingresaron al servicio de Oncología Medica en el periodo 2009 a 2014 en Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Se describirán los siguientes factores: edad, historia familiar, localización del tumor, tipo de cirugía realizada, clasificación patológica TNM, tipo histopatológico del tumor, grado del tumor, invasión linfovascular, estatus de preceptores hormonales, así como Her2/neu, estatus ganglionar, terapias recibidas, estatus de metástasis, sitio de metástasis, metástasis al tiempo del diagnóstico, sobrevida libre de enfermedad, sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

La sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global se estimaran con base en el método de Kaplan-Meier.

ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo por su carácter descriptivo, en ausencia de una maniobra de intervención, se clasifica como de bajo riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título Segundo, De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos.

En el Capítulo I, Artículo 23 se establece que las investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado

Razón por la que no requiere de una carta de consentimiento informado. No obstante, se dará manejo confidencial de la información no utilizando los datos identificadores de los pacientes en el análisis e informe de los resultados.

A su vez, este protocolo se registrará para solicitar aprobación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación, de la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI. Finalmente, toda la información de los pacientes incluidos en el estudio se manejó con confidencialidad y de acuerdo a la NOM-168-SSA1-1998 para el uso del expediente clínico.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

Mediante revisión del expediente clínico (físico y electrónico), se recolectaron los datos pertinentes para el análisis y valoración de los efectos del tratamiento. Dichos datos se concentraron en una base de datos para su posterior análisis.

El tratamiento recibido por los pacientes es proporcionado por el Instituto Mexicano del Seguro Social, de acuerdo a lineamientos propios, nacionales e internacionales, sin implicar un costo para el paciente ni representar una aportación directa por parte de la industria farmacéutica ni institucional. La factibilidad del estudio está representada por la calidad de la información obtenida mediante el instrumento (formato) de recolección de datos así como lo contenido en el expediente clínico (físico y electrónico).

Recursos humanos: el estudio se realizó por un solo investigador: médico residente: Claudia Krystell Jiménez Gaistardo en la actividad de realización del protocolo de investigación, revisión de expedientes, recolección, captura y análisis de datos y redacción del informe final, con el apoyo de recursos humanos como Asesores de tesis y del sistema de información médica y archivo clínico.

Recursos materiales: se cuenta con los recursos materiales disponibles, expedientes clínicos.

Recursos de financiamiento: No se requiere financiamiento

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Febrero 2015	Marzo-Octubre 2015	Octubre / 2015	Febrero / 2016
Redacción del protocolo de tesis	<p>Revisión y correcciones del protocolo con el tutor de tesis</p> <p>Envío de tesis a revisión por comité local en SIRELCIS</p>	<p>A partir de la autorización del protocolo, se recolectaron datos, y se llevó a cabo el análisis y conclusiones</p>	<p>Presentación de resultados y análisis y evaluación por el comité correspondiente</p>

RESULTADOS

De 1284 pacientes registradas en una base de datos de pacientes con diagnóstico global de cáncer de mama del periodo 2009 a 2014 del Hospital de Oncología CMSXXI, se identificaron 241 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama subtipo intrínseco triple negativo, de las cuales se excluyeron 35 pacientes por no cumplir con criterios de selección (no contar con información completa en su expediente, pérdida del seguimiento y desconocimiento del desenlace) por lo que se evaluaron un total de 206 pacientes y forman parte de este análisis. Las **características basales** se muestran en la tabla 1 donde destaca que el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo se presentó en una media de edad de 54 años, (rango de 27 a 89 años de edad).

Tabla 1*	Condición	Frecuencia	Porcentaje (%)
Edad	20 a 29	30	14,6
	30 a 39	51	24,8
	40 a 49	23	11,2
	50 a 59	42	20,4
	60 a 69	47	22,8
	70 a 79	9	4,4
	80 a 89	4	1,9
Antecedente personal de cáncer de mama	Si	8	3,9
	No	121	58,7
	Desconocido	77	37,4
Antecedente familiar de cáncer de mama	Si	21	10,2
	No	139	67,5
	Desconocido	46	22,3
Antecedente de enfermedad mamaria benigna	Si	42	20,3
	No	69	33,5
	Desconocido	95	46,2
Gestas	Si	118	57,3
	No	22	10,7
	Desconocido	66	32
Lactancia materna	Si	111	53%
	No	28	13,3
	Desconocido	67	32,5
Tabaquismo	Si	33	16
	No	173	84
Diabetes mellitus	Si	20	9,7
	No	186	90,3

Hipertensión arterial sistémica	Si	8	3,9
	No	198	96,1
Dislipidemia	Si	8	3,9
	No	198	96,1
Exposición hormonal exógeno	Si	21	10,2
	No	102	49,5
	Desconocido	83	40,3
	20 a 25	86	41,7
IMC	26 a 30	114	55,3
	31 a 40	6	2,9

Así mismo las características **clínicas e histopatológicas** se describen en la tabla 2, se identificaron pacientes categorizadas como NCTFU (no clasificadas por tratamiento fuera de la unidad) las mismas que fueron reclasificadas en etapas clínicas ya que se contaba con la información de reporte anatomopatológico lo que permitió la asignación del TNM correspondiente. Resalta la etapa clínica III como presentación mas frecuente con el 43.3% mayormente en estado de premenopausia.

Tabla 2*	Condición	Frecuencia	Porcentaje (%)
Estado funcional al diagnóstico (ECOG)	0	93	45,1
	1	46	22,3
	2	53	25,7
	3	14	6,8
Estado menopáusico	Pre-menopausia	115	55,8
	Pos-menopausia	91	44,2
Localización de tumor	Derecha	115	55,8
	Izquierda	84	40,8
	Debut axilar	7	3,4
Etapa clínica (AJCC 7ª ed.)	IA	12	5,8
	IB	8	3,9
	IIA	28	13,6
	IIB	28	13,6
	IIIA	44	21,4
	IIIB	32	15,5
	IIIC	24	11,7
	IV	30	14,6
	Tipo histológico	Ductal	168
Lobulillar		26	12,6
Otro		12	5,8
No evaluado		56	27,2
Grado histológico	Bien diferenciado	41	19,9
	Pobremente diferenciado	66	32,0
	Moderadamente	43	20,9

	diferenciado		
	Si	53	25,7
	No	63	30,6
ILV	Desconocido	90	43,7
	Si	32	15,5
	No	59	28,6
IPN	Desconocido	115	55,8

El **tratamiento multidisciplinario** recibido por las pacientes se desglosa en la tabla 3.

Tabla 3*	Condición	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cirugía	Desconocida	51	24,8
	Mastectomía	120	58,3
	Conservadora	35	17,0
Manejo de la axila	No	46	22,3
	DRA	119	57,8
	GC	17	8,3
	Desconocida	21	10,2
	DA incompleta	3	1,5
Margen quirúrgico	>10mm	109	52,9
	<10mm	3	1,5
	Desconocido	91	44,2
Tratamiento adyuvante en general	Ampliación	2	1,0
	Si	111	53,9
	No	99	48,1
Radioterapia	Si, neoadyuvancia	13	6,3
	Si, adyuvancia	92	44,7
	Si, paliativa	15	7,3
	No	86	41,7
QUIMIOTERAPIA			
Esquema adyuvante	NO	95	46,1
	EC	3	1,5
	EC-T	42	20,4
	FEC	45	21,8
	OTRO	8	3,9
	FEC-Docetaxel	9	4,4
	Desconocido	4	1,9
Neoadyuvancia	Si	66	32,0
	No	140	68,0
Esquema neoadyuvante	EC	2	1,0
	EC-T	21	10,2
	FEC	7	3,4
	OTRO	10	4,9
	FEC-Docetaxel	24	11,7
	Desconocido	2	1,0
Enfermedad avanzada	No	113	54,9
	Local avanzada	8	3,9
	Metastásica	26	12,6
	Recurrencia	44	21,4
	Progresión	15	7,3

	No recibieron tto de enfermedad avanzada	113	54,4
Líneas de tratamiento recibidas en enfermedad avanzada	1	40	19,4
	2	34	16,5
	3	17	8,3
	4	1	,5
	5	2	1,0

En relación a los resultados obtenidos en **desenlaces/sobrevida** se describen en la tabla 4. Respecto a la mediana de sobrevida global en EC I se identificó como de 78 meses, que destaca es mayor al periodo de evaluación (60 meses, correspondientes a los años de 2009 a 2014), lo cual se explica de aquellas pacientes que ingresaron al servicio de oncología médica en el periodo ya mencionado pero con diagnóstico y tratamiento iniciado previo a su ingreso a este hospital, lo cuál incrementa el tiempo medido.

Tabla 4.	Condición	Frecuencia	Porcentaje (%)
Recaída	NO	128	62,1
	Si, local	16	7,8
	Si, a distancia	45	21,8
	Progresión	17	8,3

Sobrevida libre de enfermedad por etapa clínica

SLE para EC I				
			Intervalo de confianza de 95 %	
	MEDIANA (meses)	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
	56,0	2,449	51,199	60,801
SLE para EC II				
			Intervalo de confianza de 95 %	
	MEDIANA (meses)	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
	16,0	2,121	11,842	20,158
SLE para EC III				
			Intervalo de confianza de 95 %	
	MEDIANA (meses)	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
	13,0	2,617	10,871	21,129

Sobrevida global por etapa clínica

SG para EC I

Intervalo de confianza de 95 %

MEDIANA (meses)	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
78,0	8,000	54,320	85,680

SG para EC II

Intervalo de confianza de 95 %

MEDIANA (meses)	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
46,0	10,339	28,736	69,264

SG para EC III

Intervalo de confianza de 95 %

MEDIANA (meses)	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
35,0	1,828	31,418	38,582

SG para EC IV

Intervalo de confianza de 95 %

MEDIANA (meses)	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
13,0	2,448	8,202	17,798

DISCUSION

El cáncer de mama actualmente representa el diagnóstico de malignidad ginecológica mas frecuente, contabilizando alrededor de un millón de casos por año en el mundo^{xxxviii}, con aumento en la incidencia y que a pesar de las innovaciones en el ámbito terapéutico es una de las principales causas de muerte en mujeres asociado a neoplasias. Se ha descrito que la probabilidad de muerte secundario a esta enfermedad es mayor en países en desarrollo^{xxxix} situación que no es ajena en nuestro país y que fue evidente desde el año 2006 cuando en el reporte estadístico desplazó al cáncer cervico-uterino al segundo lugar en frecuencia en mujeres mayores de 25 años de edad, y por ende esto se vió reflejado en las instituciones de salud especializadas como en el Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI, uno de los centros con mas alta proporción de atención a este rubro de atención oncológica, como fue reportado por el servicio de Epidemiología, en donde el cáncer de mama representó aproximadamente el 30% de la población derechohabiente atendida^{xl}.

Debido a la amplia frecuencia de esta enfermedad, se ha investigando a profundidad, ahora sabemos que el cáncer de mama es un grupo heterogéneo de neoplasias, que se agrupan de acuerdo a lo que se conoce como perfiles biológicos intrínsecos, logrando avances en la terapéutica dirigida gracias a la biología molecular y medicina traslacional, lamentablemente estos beneficios no se han visto reflejados en el grupo molecular definido como triple negativo, destacando que además de ser un subgrupo con alta morbi - mortalidad, escasas

opciones farmacológicas, respuesta limitada al tratamiento, se presenta en un grupo poblacional sociológicamente importante y vital de mujeres jóvenes; cada vez se ha inclinado más la mira a la investigación de este subgrupo vulnerable a fin de encontrar opciones de manejo más dirigidas y eficaces, lo que motivó a llevar a cabo un fundamento en la investigación que es en primer paso el conocimiento epidemiológico de la realidad en la presentación de una enfermedad en la población de interés, esta investigación se llevó a cabo por medio de recolección de información clínica extraída de expedientes clínicos físicos y electrónicos.

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio en el Instituto Mexicano del Seguro Social en determinar las características y reporte de sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo, realizada en una institución oncológica con alta concentración de pacientes a escala nacional.

No es posible establecer la prevalencia del CM TN en este estudio, sin embargo puede describirse que en proporción al grupo de estudio evaluado en el periodo 2009 a 2014 el cáncer de Mama Triple negativo representó el 16%, que aunque similar a lo reportado en la literatura mundial, muestra mayor mortalidad y menor edad de presentación.

La media de edad al diagnóstico de cáncer de mama triple negativo es similar a la presentada en otros resultados presentados en literatura mexicana, identificada de 54 años en este estudio, similar a la reportada de forma internacional^{xii}, destaca la diferencia en que la edad de presentación fue de 34.9% en menores de 50 años

de edad versus la correspondencia del 25% en pacientes blancas^{xlii}, además de la presentación en este estudio de dos periodos de mayor incidencia, que correspondió: de los 30 a los 39 años y de 60 a 69 años en la población estudiada, aunque estadísticamente no mostró significancia, el 10% de las pacientes con antecedente familiar de cáncer de mama, y hasta un 20% el antecedente de enfermedades mamarias benignas no catalogadas.

La distribución en relación a la etapa clínica en nuestra población de estudio (enfermedad localizada, 9.7 %; enfermedad regional, 70.4%; enfermedad a distancia, 10.2%) fue similar a la reportada en la literatura nacional. Esta distribución difiere de la presentada en pacientes de grupo racial caucásico (63%, 29% y 5% respectivamente), lo cuál refleja la factibilidad en el diagnóstico temprano y consecuentemente implementación de iniciativas para llegar a este objetivo.

En el análisis de los desenlaces se identificó un periodo libre de enfermedad escaso con una media de 20.21 meses en comparación con la SLE media de 2.6 años reportada recientemente como referencia del subtipo triple negativo en recién Simposio de cáncer de mama de San Antonio 2015, e incluso a hacer notar el escenario ominoso respecto al subtipo luminal el cuál presenta una SLE promedio de 5.0 años.

En la evaluación de SLP con una media de 8.52 meses, y en los resultados respecto a SG, con una media de 32.9 meses. En la descripción obtenida por en SLE en etapa temprana fue de 55.6 meses, y SG en etapa avanzada de 21 meses comparable con la información de la literatura.

Estos hallazgos apoyan la relación proporcional entre la etapa clínica asociada a peor pronóstico de acuerdo a la evaluación y desenlaces presentados en este estudio y los reportados en la literatura.

La información descriptiva de los desenlaces SLE, SLP y SG en nuestra población del hospital de Oncología, CMNSXXI, además de a identificación de similar edad de presentación así como la escasa respuesta a tratamiento descrita del subgrupo triple negativo sugieren la continuidad en la evaluación a fin de determinar su validez en grupos de cohortes de nuestra población, y evaluación de estrategias de diagnóstico temprano así como marcadores e incluso identificación de nuevas vías de tratamiento en evolución actual. Estas observaciones son de relevancia ya que favorece al fundamento epidemiológico a fin de definir mejores estrategias para el adecuado manejo de las pacientes mexicanas.

BIBLIOGRAFÍA

- i Globocan 2012. Fast Stats. Most frequent cancers: both sexes. http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site_prev.asp?selection=3152&title=Breast&static=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 (Accessed on December 12, 2013).
- ii Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Consultado el 15 de enero de 2012]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>
- iii Cancer statistics, 2013, Siegel et al. *Cancer J Clin.* 2013;63(1):11.
- iv Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cancer mamario, Sexta revision, Colima 2016
- v Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud (2011). Anuarios de morbilidad
- vi Palacio LS, Lazcano E, Allen B, Hernández M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979–2006. *Salud Pública Mex* 2009;51(supl. 2):S208–S218.
- vii SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Junio 2011. Secretaría de Salud, Subsecretaría De Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General De Epidemiología.
- viii Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2007;9:R6.
- ix Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, et al. Quantitative hormone receptors, triple-negative breast cancer (TNBC), and molecular subtypes: A collaborative effort of the BIG-NCI NABCG. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 1008).
- x Goldhirsch A, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* 24: 2206–2223, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt303
- xi Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *NEngl J Med* 2010;363:1938.
- xii Swain S. Triple-Negative Breast Cancer: Metastatic Risk and Role of Platinum Agents 2008 ASCO Clinical Science Symposium, 2008. June 3, 2008
- xiii Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and

HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer*. 2007;109:1721-1728

xiv Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19:264.

xv Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol*. 2008;216:141-150.

xvi Trivers KF, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control*. 2009 Sep;20(7):1071-82. Epub 2009 Apr 3

xvii Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17:1082.

xviii Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologist. *Modern Pathology* (2011) 24, 157–167; doi:10.1038/modpathol.2010.200.

xix Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008; 68: 3108.

xx Anders CK, Deal AM, Miller CR, et al. The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age and race among patients with breast cancer brain metastases. *Cancer* 2011; 117:1602.

xxi Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4429.

xxii O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Intrinsic breast tumor, subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Res*; 10 16;6100.

xxiii Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* 2012; 118:5463

xxiv Santana-Davila R, Perez EA. Treatment options for patients with triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol* 2010; 3:42

xxv Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple-negative paradox: primary tumor chemoresensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2329.

-
- xxvi De Laurentiis M, Cianniello D, Caputo R, et al. Treatment of triple negative breast cancer (TNBC): current options and future perspectives, *Cancer Treat Rev* 2010; 36, Suppl 3:S80
- xxvii Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295:2492.
- xxviii Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109-123.
- xxix Phipps AI, Chelowski RT, Prentice R, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103-470
- xxx Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:307.
- xxxi Goldhirsch A, et al. Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* 24: 2206–2223, 2013
- xxxii *Cancer*. 2011 Aug 15;117(16):3658-69. doi: 10.1002/cncr.25961. Epub 2011 Mar 8. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. Lara-Medina F1, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, Villarreal-Garza C, González-Angulo AM, Bargalló E, Aguilar JL, Mohar A, Arrieta Ó
- xxxiii *Gac Med Mex*. 2008 Jan-Feb;144(1):27-34. Recurrence and survival rates among early breast cancer cases with triple negative immunophenotype]. [Article in Spanish] Gerson R1, Alban F, Villalobos A, Serrano A.
- xxxiv *Gac Med Mex*. 2014 Dec;150 Suppl 2:161-70. Neoadjuvant Chemotherapy (NC) Response in Patients with Breast Cancer According to Immunohistochemical Intrinsic Subtypes (IHC). [Article in Spanish] Ruvalcaba Limón E1, Barreda Zelaya LE1, García Orozco N2, Morales Vásquez F2, Bautista Piña V3, Maffuz Aziz A1, Rodríguez Cuevas S1.
- xxxv *Cir Cir*. 2015 May-Jun;83(3):193-8. doi: 10.1016/j.circir.2015.05.003. Epub 2015 Jun 6. Prevalence of breast cancer sub-types by immunohistochemistry in patients in the Regional General Hospital 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. [Article in Spanish] Pérez-Rodríguez G1.
- xxxvi Tesis: Porcentaje de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama: etapa clínica III y perfil biológico triple negativo, sometidas a quimioterapia neoadyuvante en el Hospital de Oncología Centro Medico Nacional

Siglo XXI en el periodo enero 2009-2014. Num. de Registro R-2014-3602-34. Dra. Lizbeth Greter Arroyo Rendon. 2015.

^{xxxvii} National Cancer Data Base 2002.

ANEXOS

ANEXO 1. DEFINICIONES DE SUBTIPOS INTRINSECOS Y LA DEFINICION PATOLOGICA CLINICA DEL CANCER DE MAMA, (St. Gallen 2013).

Luminal A	RE y RP +, Her 2 negativo, Ki 67 <14%
Luminal B	RE y Rp +, HER neg, Ki 67 >15%
Luminal B	RE y RP +, Her 2 +, Cualquier KI 67
Her 2 enriquecido	RE y RP ausentes, Her 2 +, KI 67 >15%
Basal Like	RE y Rp negativo, Her 2 negativo

ANEXO 2. CLASIFICACION TNM, AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010

Tumor Primario (T)

TX El Tumor Primario no se puede evaluar

T0 No evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ

Tis (DCIS) Carcinoma ductal "in situ"

Tis (LCIS) Carcinoma Lobulillar "in situ"

Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón sin tumor

La enfermedad de Paget asociada a tumor se clasifica de acuerdo al tamaño del tumor

T1 Tumor < 2 cm. en su mayor dimensión

T1mic Microinvasión < 0.1 cm. en su mayor dimensión

T1a Tumor > 0.1 cm. pero no > 0.5 cm. en su mayor dimensión

T1b Tumor > 0.5 cm. pero no > 1 cm. en su mayor dimensión

T1c Tumor > 1 cm. pero no > 2 cm. en su mayor dimensión

T2 Tumor > 2 cm. pero no > 5 cm. en su mayor dimensión

T3 Tumor > 5 cm. en su mayor dimensión

T4* Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica y/o piel

T4a Extensión a pared torácica sin incluir el músculo pectoral mayor

T4b Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama

T4c Ambos T4a y T4b

T4d Carcinoma inflamatorio

Ganglios Linfáticos Regionales (N)***

NX Cuando no se pueden evaluar (p.e. Cirugía previa)

N0 No metástasis en los Ganglios Linfáticos Regionales

N1 Metástasis en Ganglios homolaterales móviles

N2 Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos o agrupados, o en ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes* en ausencia de afectación clínica axilar

N2a Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos entre si o a otras estructuras

N2b Metástasis sólo en ganglios homolaterales de la cadena mamaria interna clínicamente

aparentes* y en ausencia de afectación clínica evidente axilar

N3 Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales, o en cadena mamaria interna homolateral clínicamente aparentes en presencia de afectación axilar clínicamente evidente; o metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales con o sin afectación axilar o de la mamaria interna

N3a Metástasis en ganglios infraclaviculares y axilares homolaterales

N3b Metástasis en cadena mamaria interna y axilar homolateral

N3c Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales

Ganglios Linfáticos Regionales (pN)****

pNX Cuando no son evaluables (no extirpados o por cirugía previa)

pN0 No afectación histológica, sin estudios adicionales para células tumorales aisladas**

pN0(i-) No afectación ganglionar histológica, H&E y IHC negativas.

pN0(i+) Presencia de células tumorales aisladas por H&E o IHC , ninguna agrupación

> 0.2 mm

pN0(mol-) No afectación ganglionar histológica, estudio molecular negativo (RT-PCR)

pN0(mol+) No afectación ganglionar histológica, estudio molecular positivo(RT-PCR)

pN1mi Micrometástasis (> 0.2 mm, ninguna > 2.0 mm)

pN1 Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares linfáticos y/o en la mamaria interna con afectación microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente aparente.

pN1a Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares linfáticos.

pN1b Metástasis en la mamaria interna con afectación microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente aparente

pN1c Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares linfáticos y en la mamaria interna con afectación microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero no

clínicamente aparente.

pN2 Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares linfáticos, o afectación clínicamente aparente

de la mama interna en ausencia de afectación axilar.

pN2a Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares linfáticos (al menos un depósito tumoral

> 2.0 mm)

pN2b Metástasis clínicamente aparente en ganglios de la mama interna en ausencia

de afectación axilar.

pN3 Metástasis en > 10 ganglios axilares, o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios

de la mama interna ipsilaterales clínicamente aparentes en presencia

de 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios axilares con

metástasis microscópicas clínicamente negativas de la mama interna; o en

ganglios supraclaviculares ipsilaterales

pN3a Metástasis en > 10 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral > 2,0 mm), o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares

pN3b Metástasis en ganglios de la mama interna ipsilaterales clínicamente aparentes

en presencia de 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios

axilares con metástasis microscópicas de la mama interna detectadas

por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente aparentes.

pN3c Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

ypN

postratamiento

La ypN postratamiento debe ser evaluada como para el N clínico (pretratamiento).

El sufijo SN se ha de usar solo si se realiza la técnica de ganglio

centinela postratamiento, si no le asume que es por linfadenectomía axilar. Si

no se hace estudio del ganglio centinela post se debe poner Nx.

Las categorías post son iguales que en el caso sin terapia neoadyuvante.

Metástasis a distancia (M)

MX No se pueden evaluar

M0 No metástasis a distancia

cM0(i+) No evidencia clínica ni radiológica de metástasis pero presencia de depósitos

de células tumorales detectadas en sangre circulante, médula ósea u otro tejido ganglionar no regional que es < 0,2mm en un paciente sin signos ni síntomas de metástasis.

M1 Metástasis a distancia presentes

* La invasión de la dermis sólo no clasifica al tumor como T4.

** La definición de Carcinoma Inflamatorio es fundamentalmente clínica. Implica la presencia de eritema y edema (piel de naranja) difuso de la mama asociado o no a una masa palpable subyacente. Estos cambios deben afectar a la mayor parte

de la piel de la mama (la presencia de estos cambios asociados de forma limitada a un tumor localmente avanzado no implica el diagnóstico de carcinoma inflamatorio). La presencia de linfáticos dérmicos infiltrados sin los cambios clínicos descritos no implica por si solo el diagnóstico de carcinoma inflamatorio.

*** Detectado clínicamente se define como detectado por estudios de imagen (excluyendo la linfogammagrafía) o por exploración física con características de alta sospecha o posible macrometástasis basado en PAAF. La confirmación de una metastasis clínica por PAAF sin biopsia excisión se designa con el sufijo "f" (p.e. cN3a(f)). La biopsia excisión de un ganglio linfático en ausencia de pT se clasifica como N clinic. pN se usa solo para la excisión/biopsia de un ganglio centinela solo en conjunction con una valoración patológica de la T.

**** La clasificación pN está basada en la disección axilar con o sin estudio del ganglio centinela. Cuando esta basada en el Ganglio centinela solo se debe poner en el estadiaje (sn).

Estadío T N M

0 Tis N0 M0

IA T1b N0 M0

IB T0 N1mi M0

T1b N1mi M0

IIA T0 N1c M0

T1b N1c M0

T2 N0 M0

IIB T2 N1 M0

T3 N0 M0

IIIA T0 N2 M0

T1b N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1 M0

T3 N2 M0

IIIB T4 N0 M0

T4 N1 M0

T4 N2 M0

IIIC Cualquier T N3 M0

IV Cualquier T Cualquier N M1

ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

ALUMNA: CLAUDIA KRYSTELL JIMENEZ GAISTARDO
 ASESOR CLINICO: DRA. MARIA DE LA LUZ GARCIA TINOCO
 ASESOR METODOLOGICO: DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA

Hoja de recolección de datos			
Nombre			
Fecha de nacimiento		Edad (años)	
Estado funcional (ECOG)			
Peso (Kilogramos)	Talla(metros)	IMC	
Comorbilidades			
Estado menopausia	Premenopausia	Posmenopausia	
Mama afectada	derecha	Izquierda	
Modo de detección	Mastografía	BIRADS	Auto detección
Fecha de diagnóstico			
Etapa clínica al diagnóstico			
Etapa patológica			
Tipo de cirugía	MRM	CC	
Fecha de cirugía			
Manejo axilar	DRA	Ganglios disecados	BGC
Márgenes	Positivos	Negativos	
Tamaño del tumor	cm.		
Histología		Grado	1/2/3
ILV	Si	No	
Fenotipo			
Invasión perineural	Si	No	
Numero de ganglios			
Ruptura capsular	Si	No	
Receptores de estrógeno	%	Receptores de progesterona	%
Her2	+ / ++ / +++	Método	
Hallazgos adicionales			
Quimioterapia neo adyuvante		Si	No
Tipo de cirugía al inicio de neo adyuvancia			
Esquema		Número de ciclos	
Quimioterapia adyuvante		Si	No
Tipo de cirugía al inicio de adyuvancia			
Esquema		Numero de ciclos	
Inicio de tratamiento	Fecha		
Fin de tratamiento	Fecha	Motivo	
Retardos en el tratamiento		Si	No

Motivo del retardo	Falta espacio	Toxicidad limitante	
Radioterapia adyuvante	Si	No	Fecha de inicio
	Fecha de termino	Dosis	Fracciones
Hormoterapia adyuvante		Si	No
Fecha de inicio			
Medicamento			
Estado de menopausia al inicio del tratamiento		pre	pos
Recurrencia	Si	No	
Líneas de tratamiento metastásico		1 / 2 / 3	
SLE (meses)			
SLP (meses)			
SG (meses)			
Fecha de ultima cita			

ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este trabajo por su carácter descriptivo, en ausencia de una maniobra de intervención, se clasifica como de bajo riesgo. Razón por la que no requiere de una carta de consentimiento informado. No obstante, se dará manejo confidencial de la información no utilizando los datos identificadores de los pacientes en el análisis e informe de los resultados.

A su vez, este protocolo se registrará para solicitar aprobación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación, de la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI. Finalmente, toda la información de los pacientes incluidos en el estudio se manejó con confidencialidad y de acuerdo a la NOM-168-SSA1-1998 para el uso del expediente clínico.

ANEXO 5. PROCEDIMIENTOS.

A partir de la base de datos de pacientes con Diagnóstico de Cáncer de mama, y con la selección pertinente en relación a los criterios de selección, se construirá una relación de ellos para consultar sus expedientes clínicos. Se identificará que reúnan los criterios de selección especificados y a partir de ahí se medirán las variables de estudio para integrar los datos en una base de datos para el análisis correspondiente.

^{xxxviii} Globocan 2012. Fast Stats. Most frequent cancers: both sexes. http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site_prev.asp?selection=3152&title=Breast&static=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 (Accessed on December 12, 2013).

^{xxxix} Lozano R, Knaul FM, Gomez Dantés H, Arreola-Ornelas, et al. Tendencias de la mortalidad por cáncer de mama en México, 1979-2006. Observatorio de la Salud. Documento de trabajo, competitividad y salud. Fundacion mexicana para la salud 2008.

^{xi} Martinez SY, Escudero de los R P, et al. Epidemiologia del cancer en pacientes adultos del Hospital de Oncologia del Centro Medico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cir Cir 2013. 81:508-516

^{xii} Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2010. Available at: http://seer.cancer.gov/crs/1975_2005. Accessed May 1, 2010.

^{xiii} Stead LA, Lash TL, Sobieraj JE, et al. Triple-negative breast cancers are increased in black women regardless of age or body mass index [serial online]. Breast Cancer Res. 2009; 11:R18.