

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3



**“CURSO CLINICO EN CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO,
ANALISIS DE UNA COHORTE”**

PROTOCOLO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A:

DRA. MARIA CONCEPCION SALDAÑA CORONADO

INVESTIGADOR ASESOR:

DR. RICARDO VILLALOBOS VALENCIA

México, DF., Febrero de 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN.

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ.

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN EN SALUD

CMN LA RAZA, UMAE HGO 3.

DR. VÍCTOR MANUEL DE LOS REYES SÁNCHEZ.

DRA. GUADALUPE VELOZ MARTINEZ

JEFA DE LA DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CMN LA RAZA, UMAE HGO 3.

DR. VÍCTOR MANUEL DE LOS REYES SÁNCHEZ.

DRA. VERONICA QUINTANA ROMERO.

JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

CMN LA RAZA, UMAE HGO 3.

DR. VÍCTOR MANUEL DE LOS REYES SÁNCHEZ.

DR. RICARDO VILLALOBOS VALENCIA.

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA

CMN LA RAZA, UMAE HGO 3.

DR. VÍCTOR MANUEL DE LOS REYES SÁNCHEZ

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:
DR. RICARDO VILLALOBOS VALENCIA**

Jefe de servicio de oncología medica
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia Número 3
Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano Del Seguro Social e-mail.
rviva@aol.com
Calzada Vallejo 266 y 270, Delegación Azcapotzalco, México D.F., C.P. 02990
Teléfono 5724-5900 Ext. 23789

PRESENTA:

DRA. MARIA CONCEPCION SALDAÑA CORONADO

Médico residente de 4to año de Ginecología y Obstetricia
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia Número 3
Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano Del Seguro Social e-mail.
maco1984@outlook.com
Teléfono 5515327154
Calzada Vallejo 266 y 270, Delegación Azcapotzalco, México D.F., C.P. 02990
Teléfono 5724-5900 Ext. 23710

AGRADECIMIENTOS

A DIOS.

Por estar conmigo en cualquier momento de la vida, por lo bueno y lo malo que ha puesto en mí camino

A MIS PADRES Y HERMANAS

A mi papa porque aunque falto mucho por compartir y vivir se que desde el cielo cuidas de mi. A mi madre y hermanas por apoyarme y escucharme en mis momentos de debilidad

A MI HIJA:

Por ser mi motor de vida y mi razón ser, por motivarme a superarme cada día y por aguantar los momentos en que no puede estar contigo y esperarme siempre con un abrazo y una sonrisa

A MIS MAESTROS

Por ser mis guías y ejemplo a seguir, además de motivarme por ser mejor cada día

A MI FAMILIA ADOPTIVA

Porque sin su apoyo simplemente esto no hubiera sido posible

INDICE

	PAGINA
I. PRESENTACION.	1
II. RESUMEN	6
III. MARCO TEORICO	8
IV. JUSTIFICACION	15
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
VI. OBJETIVOS	18
VII. HIPOTESIS	19
VIII. DISEÑO METODOLOGICO	20
A. TIPO DE ESTUDIO	20
B. MATERIAL Y METODOS	20
- Lugar y duración	
- Universo de trabajo	
- Criterios de inclusión	
- Criterios de exclusión	
- Criterios de eliminación	
- Variables	
- Descripción general del estudio	
IX. CONSIDERACIONES ETICAS	28
X. FACTIBILIDAD	29
XI. SOPORTE Y SERVICIOS PARTICIPANTES	30
XII. RECURSOS	31

XIII. APOYO FINANCIERO	32
XIV. RESULTADOS	33
XV. DISCUSION	43
XVI. CONCLUSIONES	46
XVII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	48
XVIII. ANEXOS	52

II. RESUMEN

“CURSO CLINICO EN CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO, ANALISIS DE UNA COHORTE”

ANTECEDENTES: En los últimos años, ha habido avances significativos en el discernimiento de patrones moleculares de esta enfermedad, y la caracterización de distintos subtipos de cáncer de mama con base a perfiles de expresión génica. Estos avances han comenzado a traducirse en una mayor individualización del tratamiento para los pacientes. Aunque estos avances han dado forma a nuestra comprensión de la biología subyacente del cáncer de mama, la mayoría de las decisiones clínicas se basan actualmente en la expresión tumoral del receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2).

Estos biomarcadores tienen significado pronóstico y predictivo en cáncer de mama y tiene implicaciones importantes para el crecimiento del tumor y patrones metastásicos. El cáncer de mama triple receptor negativo tiende a ser biológicamente más agresivo, se presenta a más temprana edad, su tamaño es generalmente más grande que el promedio del resto de tumores de mama su frecuencia en la literatura que van desde 10 a 20%.

No existe un tratamiento estándar de atención para las pacientes con metástasis con cáncer de mama triple negativo. Como la enfermedad metastásica es incurable, Se necesitan factores pronósticos exactos y tratamientos más eficaces

OBJETIVO: Describir las características clínicas que predominan en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo

MATERIAL Y MÉTODOS, Es un estudio de cohorte, descriptivo, retrospectivo el cual se realizada en Centro Médico Nacional la Raza, en el hospital de ginecología y obstetricia numero 3. En la división de Oncología en el Distrito Federal, México.

Se incluyeron todas las pacientes con diagnostico de cáncer de mama triple negativo las cuales fueron atendidas en el servicio de Oncología quirúrgica y oncología médica en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia Numero 3 Centro Médico nacional “La Raza” IMSS las cuales se diagnosticaron en un periodo comprendido del 01 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2013 con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2014 y que cumplan con los criterios de inclusión

Se tomaron en cuenta como variables: edad de la paciente al momento del diagnostico, mama afectada tamaño de tumor, tipo histológico, estado ganglionar, estadio clínico por clasificación TNM, tratamiento realizado (quimioterapia, radioterapia, cirugía) y en caso de recurrencia órgano afectado, numero y esquemas de quimioterapia utilizados y supervivencia

La recolección de datos se llevará a cabo en primera instancia mediante la búsqueda en expediente clínico obtenido del archivo oficial y electrónico del hospital durante el periodo previamente comentado, para vaciar los datos en la hoja de recolección (ANEXO 6), los datos fueron analizados con el sistema SPSS utilizando estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central (media, mediana y moda) de las diferentes variables así como frecuencias.

Los recursos humanos correspondieron al residente que está elaborando el

proyecto, el investigador responsable; de los recursos físicos se contó con computadora portátil y computadora del servicio para acceder al sistema vista y a través de éste al expediente electrónico, hojas blancas, plumas, siendo autofinanciado el proyecto con recursos del becario.

Se desarrolló el estudio en 6 meses, terminando de recolectar los datos en el mes de enero para contar con resultados en el mes de febrero y redactar las conclusiones del mismo para su publicación.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: Se utilizarán expedientes clínicos del archivo oficial. **TIEMPO A DESARROLLARSE:** Se realizara en un promedio estimado de 6-7 meses

RESULTADOS: Se incluyeron en total 219 pacientes con edad de 26 años como la mínima y la máxima de 87 años, con una edad promedio de 54. 42 años de edad. De acuerdo al grupo de edad el grupo más afectado fueron las pacientes entre los 41 y 50 años. La mama que más se afecto fue la derecha.

De acuerdo a clasificación TNM y de acuerdo a su agrupación por estadios se obtuvieron los siguientes resultados: en Estadio I 18 pacientes (8.2%), Estadio II A 51 pacientes (23.3%), Estadio II B: 37 pacientes (16.9%), Estadio III A 51 pacientes (23.3%), Estadio III B: 46 pacientes (21%), Estadio III C con 11 pacientes (5%) y en estadio IV 5 pacientes (2.3%)

El procedimiento quirúrgico mas realizado fue la mastectomía radical modificada con disección radical de axila. La quimioterapia más utilizada fue la de carácter adyuvante Las pacientes que recibieron radioterapia fueron 146 (66.7%). El tipo Histológico más común encontrado fue el carcinoma ductal infiltrante. En cuanto a recurrencia del total de las 219 pacientes 56 presentaron recurrencia (25.5%), En cuanto a su distribución de órgano el mas afectado fue el pulmón.

De las pacientes que tuvieron metástasis la mayoría de las pacientes la presento en menos de 6 meses con 23 pacientes (10.5%), de 6 meses a 1 año 15 pacientes (6.8%). Del total de las pacientes 20 pacientes murieron (9.1%) De las pacientes que fallecieron de acuerdo a grupo de edad fueron 2 pacientes entre 20 y 30 años, 4 pacientes entre 31 y 40 años, 2 pacientes entre 41 y 50 años, 2 pacientes entre 51 y 60 años, y más de 60 años 10 pacientes.

CONCLUSIONES: El cáncer de mama triple negativo comprende una categoría de tumor que ha despertado interés y que requiere atención especial por su mal pronóstico y por la falta de tratamientos blanco, además de sobrevida más corta en comparación con otro tipos de tumores de mama del mismo estadio, es por eso que el cáncer de mama triple negativo representa un reto clínico, por una parte por la compleja identificación de este grupo de tumores ya que como se pude demostrar en el presente trabajo el diagnostico generalmente se realiza en estadios clínicos más avanzados con tumores mayores de 2 cm, además de que en ocasiones se puede llegar a catalogar erróneamente como triple negativo a un tumor que expresa débilmente receptores hormonales, perdiendo oportunidad terapéutica. Se requiere un trabajo multidisciplinario para el diagnostico oportuno, tratamiento y seguimiento de las pacientes categorizadas con cáncer de mama triple negativo. Así mismo se requieren también guías de manejo donde se reconozco a las pacientes con cáncer de mama triple negativo como una entidad independiente para abordar adecuadamente el diagnostico, manejo y tratamiento de esta enfermedad que es muy frecuente en nuestra población

III. MARCO TEORICO

En México, con una población de más de 100 millones de habitantes, el cáncer de mama es hoy en día uno de los desafíos más importantes para la salud de la mujer adulta. El cáncer de mama es causante, en general, de un mayor número de muertes, comparado con el cáncer cérvicouterino, y afecta a mujeres adultas de todas las edades y niveles de ingreso. Actualmente, es la segunda causa de muerte entre las mujeres mexicanas adultas de 30 a 54 años de edad ⁽¹⁾. Representando el 10.6 % de todos los casos y el 16.4 % de todos los cánceres en mujeres. La mayor parte de los tumores son diagnosticados en etapas avanzadas con poca posibilidad de cura. La incidencia también aumenta con la edad; sin embargo, la relación de la edad con la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama no está debidamente definida. Se ha observado que las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienen patrones biológicos de comportamiento más agresivo ⁽²⁾.

Los factores pronósticos son cualquier característica del tumor o del paciente que puede usarse para predecir la historia natural de la neoplasia y por ende del periodo libre de enfermedad, recidiva y sobrevida de las pacientes. Los factores predictivos indican la respuesta a una terapia en especial. ⁽³⁾.

Tales factores podrían ser utilizados para diferenciar pacientes que probablemente recidivarán, después de haber tratado su tumor primario, de aquellas con poco riesgo de recidiva, y pacientes que probablemente se beneficiaran de tratamiento adyuvante, de aquellas que probablemente tienen enfermedad resistente al tratamiento ⁽⁴⁾.

En 1999 el Colegio Americano de Patólogos estableció la categorización de los factores pronósticos del cáncer de mama; de la siguiente manera:

- Categoría I: Incluyen aquellos factores que proveen información en el manejo del paciente y que deben ser usados de manera rutinaria
- Categoría II: Factores biológicos y clínicos que han sido estudiados pero que todavía se necesita información estadística más sólida para ser validados y pueden ser opcionales.
- Categoría III: Son todos aquellos factores que no han sido totalmente estudiados

(Anexo 1)

Actualmente el oncogén Her2/neu se considera dentro de la categoría II sin embargo con el nivel de evidencia acumulada como factor predictivo debe considerarse dentro de la categoría I ^(3,5).

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea altamente variable con respecto a su biología, etiología y tratamiento ⁽⁶⁾.

En los últimos años, ha habido avances significativos en el discernimiento de patrones moleculares de esta enfermedad, y la caracterización de distintos subtipos de cáncer de mama con base a perfiles de expresión génica. Estos avances han comenzado a traducirse en una mayor individualización del tratamiento para los pacientes. Aunque estos avances han dado forma a nuestra comprensión de la biología subyacente del cáncer de mama, la mayoría de las decisiones clínicas se basan actualmente en la expresión tumoral del receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2).

Estos biomarcadores tienen significado pronóstico y predictivo en cáncer de

mama y tiene implicaciones importantes para el crecimiento del tumor y sus patrones metastásicos. Son útiles para identificar subtipos del cáncer de mama con diferentes características clínicas y se emplean en la decisión de las opciones terapéuticas ⁽⁷⁾.

Se asume que, la diversidad clínica y pronóstica de los carcinomas de mama, son homogéneos en cuanto a sus factores pronósticos clásicos, la diferencia se establece a nivel molecular, al expresar distintos genes que les confieren variabilidad biológica y pronóstica. El estudio de estos genes ha hecho posible, por un lado, comprender el comportamiento biológico del cáncer de mama y, por otro lado, individualizar el pronóstico y el tratamiento de algunos pacientes. Se tiene identificados al menos 4 categorías de cáncer de mama.

(Anexo 2)

Estas categorías moleculares o fenotipos se correlacionan con un biomarcador. Tiene claras diferencias en la progresión de la enfermedad, pronóstico y supervivencia.

Los carcinomas de mama de tipo luminal son los subtipos con mejor pronóstico y se caracterizan por expresar el gen del receptor estrogénico, genes asociados (LIV1 y ciclina D1) y queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc.), de forma semejante al epitelio luminal de los conductos mamarios. Al expresar receptores de estrógenos (RE), estos tumores pueden tratarse con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa pero muestran una baja respuesta a la quimioterapia neo adyuvante.

El carcinoma de mama HER2-positivo muestra expresión aumentada de genes asociados a c-erbB-2 y suele asociarse a otros marcadores de mal pronóstico, incluyendo alteraciones de otros genes como topoisomerasa II alfa, GATA4,

genes de angiogénesis y proteólisis. Aunque muestran una mejor respuesta a la quimioterapia y cerca de 50% responde al tratamiento con trastuzumab, el pronóstico es malo.

El subtipo basal se caracteriza por la sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal (CK5/6, CK17) y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Estos tumores suelen presentar mutaciones en el onco-gen supresor p53, sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se caracterizan por la ausencia de expresión de RE y de genes relacionados y de HER2. Este subtipo se asocia a la mutación BRCA1 y presenta el comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia. El carcinoma de mama de tipo normal comparte características del tejido mamario normal, muestra una fuerte expresión de genes normalmente expresados en el tejido adiposo y baja expresión de genes epiteliales luminales^(8, 9,10)

El estado de los receptores hormonales (receptores de estrógenos y de progesterona) y la sobreexpresión de la proteína o la amplificación del oncogén HER2 han mostrado ser de utilidad para establecer el pronóstico y predecir la respuesta a modalidades específicas de tratamiento⁽¹¹⁾

Esta clasificación ha traído a la atención la importancia de la identificación de los cánceres de mama triple negativo, un subtipo muy heterogéneo, tanto desde el punto de vista de características de pronóstico y morfológicas.

El cáncer de mama triple receptor negativo tiende a ser biológicamente más agresivo, se presenta a más temprana edad, su tamaño es generalmente más grande que el promedio del resto de tumores de mama su frecuencia en la literatura que van desde 10 a 20%.^(12, 13)

Ciertas estrategias de tratamiento del cáncer de mama, como la terapia hormonal (por ejemplo, anti-estrógenos) o la terapia dirigida (por ejemplo trastuzumab), sólo son eficaces cuando los receptores correspondientes y las metas se expresan por la célula tumoral. En el cáncer de mama, una terapia hormonal requiere de estrógeno (ER) y / o receptor de progesterona (PGR) expresión para ser eficaz, mientras que la terapia trastuzumab aplica sólo a los tumores que albergan la sobreexpresión de HER2 debido a la amplificación de su codificación oncogén erbB2. La terapia hormonal y trastuzumab causan efectos secundarios menos adversos, en comparación con la quimioterapia y prolongar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) del paciente ⁽¹⁴⁾

Estos factores ponen de relieve la necesidad de nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con esta forma de cáncer

Tumores triple negativo tiene un curso clínico más agresivo que lo no Triple negativo. Se ha demostrado en estudios que los pacientes con cáncer de mama triple negativo estuvieron presentes en una etapa más avanzada y se asociaron con tiempos más cortos de 5 años de supervivencia que los otros fenotipos. Por otra parte, dentro de cada estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, los pacientes con cáncer de mama triple negativo se asociaron consistentemente con una peor supervivencia que el no triple negativo. En comparación con otros subtipos de cáncer de mama en la era pre-trastuzumab, tumores de mama triple negativo se asoció con peores resultados que los de los subtipos luminales y similar a la del subtipo con sobreexpresión de HER2 ⁽¹⁵⁾. Se ha convertido en un subgrupo de mal pronóstico independiente de la presentación a edad más joven, de alto grado y la etapa avanzada. A pesar

de que la supervivencia es escasa, el riesgo de recurrencia es alto en los primeros cinco años, pero tiende a mejorar a partir de entonces. ⁽¹⁷⁾.

Pacientes con Tumores triple negativo carecen del beneficio de terapias rutinarias disponibles, lo que los clasifica como un grupo fácilmente reconocible de cáncer de mama con comportamiento agresivo y con opciones terapéuticas pobres. El pronóstico de las mujeres con esta forma de cáncer es malo en comparación con las mujeres con otros subtipos de cáncer de mama

Las altas tasas de recurrencia y mortalidad de esta forma de cáncer puede ser explicado por las diferentes vías de diseminación metastasica. La teoría actualmente aceptada es que los tumores triple negativo se disemina con menor frecuencia a ganglios linfáticos axilares y huesos, con preferencia en la diseminación hematogena con propensión a desarrollar metástasis en cerebro y pulmones. ⁽¹⁶⁾. Tiene mayores tasas de metástasis en el sistema nervioso central y visceral y peor supervivencia que los subtipos de receptores hormonales positivos. Los pacientes con cáncer de mama triple negativo tratados con quimioterapia preoperatoria tienen mayores tasas de respuesta patológica completa que las pacientes con receptores hormonales positivos. Sin embargo las pacientes en quienes se desarrolla enfermedad metastasica tienen un muy mal pronóstico con una supervivencia media de aproximadamente 1 año. No existe un tratamiento estándar de atención para las pacientes con metástasis con cáncer de mama triple negativo. Como la enfermedad metastásica es incurable, Se necesitan factores pronósticos exactos y tratamientos más eficaces ^(18,19).

Los análisis retrospectivos de grandes ensayos clínicos concluyeron que la falta de expresión de receptores de estrógenos tumores de mama predice una

respuesta mayor a la quimioterapia citotóxica que los tumores que son receptores de estrógeno positivo. Estos estudios analizaron más de 6.000 mujeres con cáncer de mama con receptores de estrógeno negativo en 46 ensayos de poliquimioterapia. En comparación con las mujeres que no reciben quimioterapia, los pacientes receptores de estrógenos negativos mostraron una reducción sustancial en el riesgo de recurrencia, la mortalidad por cáncer de mama y de muerte por cualquier causa ⁽²⁰⁾

IV JUSTIFICACION.

Existe una diversidad clínica y pronóstica en el cáncer de mama, los carcinomas son muy heterogéneos respecto al pronóstico y respuestas clínicas al tratamiento estándar actual. Los inmunofenotipos aún no han sido establecidos del todo, ya que específicamente la familia de los triple negativo tiene dos patrones de comportamiento clínico, en su mayoría de mal pronóstico y desfavorable cursos y otro pequeño subgrupo de pacientes con muy buena respuesta y baja tasa de recaída, estando aún pendiente la reclasificación de los subtipos moleculares triple negativos.

El desarrollo de la expresión génica por microarreglos y la tecnología relacionada proporcionan un perfil más preciso de la enfermedad ya que expresan distintos genes que les confieren variabilidad biológica y pronostica, esto nos permite conocer el comportamiento biológico, individualizar tratamientos y predecir el pronóstico de algunas pacientes. Desafortunadamente estas plataformas genómicas no están al alcance en la práctica diaria y por otro lado no se tiene evidencia de estudios clínicos fase III que relacionen estos patrones genéticos con el tratamiento sistémico ideal para cada uno de los subgrupos moleculares.

Aunque actualmente se considera que el análisis de expresión génica constituye la mejor forma de clasificar los carcinomas de mama, este análisis está limitado por ser técnicas de alto costo y en la práctica clínica cotidiana la clasificación fenotípica emplea inmunohistoquímica que abarca solo determinación de receptores hormonales y la sobreexpresión del Her2/neu, pero sin posibilidad de ampliarse a otros marcadores.

El cáncer de mama triple negativo en su mayoría tiene un mal pronóstico, es más agresivo y se presenta en mujeres jóvenes, el presente estudio analiza y describe las características demográficas de nuestra población, particularmente en este subtipo de cáncer de mama, este estudio puede contribuir al diseño de programas y estrategias en el abordaje de pacientes jóvenes con fenotipo triple negativo

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer de mama es la neoplasia más común entre las mujeres. El riesgo de recurrencia se incrementa en estadios avanzados particularmente en enfermedad ganglionar axilar masiva y tumores voluminosos, pero por otro lado las características histológicas y patrones moleculares cobran cada vez más importancia acorde a la literatura actual.

El estado de los receptores hormonales y la sobreexpresión de la proteína o amplificación del oncogén HER2, son de utilidad para establecer el pronóstico y predecir la respuesta a modalidades específicas de tratamiento. El fenotipo triple negativo ha sido asociado con peor pronóstico y no existe un estándar de tratamiento sistémico específico para este subtipo, en enfermedad metastasica con este fenotipo, la quimioterapia actual ha mostrado poca eficacia y se pone en duda el papel que tendría la adyuvancia en este subgrupo.

En nuestro hospital como unidad de referencia de tercer nivel y con servicio de oncología, se atiende una gran población de pacientes con cáncer de mama, sin embargo el protocolo de manejo actual para las pacientes triple negativo representa un reto para los oncólogos médicos, ya que su curso clínico es desfavorable. Analizar los factores pronósticos en nuestra población contribuirá sin duda a proponer cambios en las estrategias de abordaje en dichas pacientes.

Pregunta de investigación

En nuestra población, ¿cuál es la presentación y evolución de las pacientes con cáncer de mama inmunofenotipo triple negativo?

VI. OBJETIVOS

Objetivo general.

Describir las características clínicas que predominan en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo no metastásico.

Objetivos Específicos:

1. Identificar la edad de presentación de las pacientes
2. Identificar la etapa clínica en las paciente con cáncer de mama triple negativo
3. Identificar tipos de tratamiento que reciben las pacientes
4. - Describir patrones de recurrencia y cuáles son los órganos mayormente afectados
5. Describir respuesta de quimioterapia de las pacientes que presentaron recurrencia
6. Identificar el promedio de las pacientes que fallecieron

VII. HIPOTESIS DE INVESTIGACION

En pacientes con cáncer de mama no metastásico con inmunofenotipo triple negativo, tienen un curso menos favorable cuando se compara con el resto de los inmunofenotipos acorde a la literatura.

VIII. DISEÑO METODOLOGICO

A. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal, retrolectivo, descriptivo y analítico de un sólo brazo de pacientes que fueron diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo no metastasico, en un periodo comprendido entre el 2009 al 2014. Nuestra sobrevivencia se calculará hasta la fecha de la cohorte en nuestros casos analizados.

B. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Lugar y duración

El análisis se llevo a cabo en el Centro Médico Nacional la Raza, en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia Numero 3, departamento de oncología, México, Distrito Federal.

Se revisarán los expedientes clínicos de las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión durante el periodo comprendido del 2009 al 2014.

2. Muestra

Quedará integrada por todos los casos consecutivos de pacientes con cáncer de mama no metastasico y que cumplan con los siguientes criterios:

3. Criterios de Inclusión

- Pacientes femeninos de cualquier edad con diagnóstico de cáncer de mama corroborado por estudio histopatológico.
- Pacientes con cáncer de mama etapa clínica I-III.
- Pacientes a las que se les haya practicado estudio de inmunohistoquímica y se encuentren con fenotipo triple negativo.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento en la unidad.
- Pacientes con seguimiento suficiente para poder calcular el objetivo primario.

4. Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan sido tratadas previamente en otra institución.
- Pacientes con expedientes incompletos que impidan lograr con los objetivos planteados.
- Pacientes que hayan sido dadas de alta por zonificación.
- Pacientes que hayan abandonado el tratamiento.

5. Criterios de eliminación

- No existen

6. Definición y medición de las variables

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Edad consignada en el expediente momento en que se realizó el diagnóstico de cáncer de mama.	Cuantitativa	Años
Tamaño tumoral	Es el tamaño de componente invasivo. Es decir microscópico del tumor reportado en centímetros descrito en el reporte histopatológico .	Es el tamaño consignado en el expediente al momento de realizar el diagnóstico y corroborado con estudio histopatológico	Cuantitativa	Centímetros
Tipo Histológico	Organización de la arquitectura citológica anormal del tejido, caracterizado por alteración en el patrón de crecimiento.	Reporte histopatológico de la arquitectura citológica del tumor realizado por el servicio de anatomía patológica	Cualitativa	Ductal insitu Lobulillar in situ Ductal infiltrante Lobulillar infiltrante. Tubular/cribiforme Mucinoso infiltrante Medular infiltrante Papilar infiltrante

Estado Ganglionar	Se refiere a la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares	Número de ganglios linfáticos axilares con metástasis descritos en el reporte histopatológico	Cuantitativa	Numero de ganglios
Tratamiento	Cconjuntó de medidas quirúrgicas, o radioactivas cuya finalidad es la disminución y/o remisión de una enfermedad cancerosa o sus síntomas.	Medida terapéutica utilizada en las pacientes con fines curativos, de reducción o extirpación del tumor mamario.	Cuantitativa	<u>Quirúrgico</u> -Cirugía Conservadora -Cirugía Radical <u>Quimioterapia</u> -neoadyuvante -adyuvante <u>Radioterapia</u>
Recurrencia	Reaparición del cáncer ya sea en la mama operada, en la cicatriz operatoria o en la piel que recubre la parrilla costal, o con invasión ganglionar o comprobación de células metastásicas de localización	Presencia de reaparición del cáncer ya sea de manera local, regional o a distancia.	Cualitativa	Local Regional <u>A Distancia:</u> Hueso Pulmón SNC Hígado

	sistémica			
Quimioterapia Adyuvante	Quimioterapia administrada para destruir las células que pueden haber quedado en el cuerpo una vez extirpado por vía quirúrgica el tumor conocido. La quimioterapia adyuvante sirve para prevenir una posible reaparición del cáncer	Tratamiento de Quimioterapia que se administro posterior al manejo quirúrgico	Cualitativa	Quimioterapia Adyuvante
Quimioterapia Neoadyuvante	Quimioterapia administrada antes del procedimiento quirúrgico. La quimioterapia neo adyuvante puede administrarse para intentar reducir el tamaño del cáncer, de manera que el procedimiento quirúrgico no tenga que ser	Tratamiento de Quimioterapia que se administro antes del manejo quirúrgico	Cualitativa Nominal	Quimioterapia Neoadyuvante

	tan extenso			
Quimioterapia Paliativa	Es un tipo de quimioterapia que se administra específicamente para controlar los síntomas sin esperar que reduzca el cáncer de manera significativa.	Tratamiento de Quimioterapia que se administra cuando existe recurrencia local, regional o a distancia	Cualitativa Nominal	Tratamiento paliativo por recurrencia
Sobrevida	Equivale al tiempo que transcurre desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece o se demuestra su curación. Las cifras de Supervivencia pueden medirse a partir del diagnóstico de la enfermedad o desde el inicio de sus síntomas, también a	Tiempo de muerte, traducido en meses.	Cualitativa Nominal	Estudios de extensión

	partir del inicio o final de un tratamiento, hasta la curación o la muerte del enfermo			
--	--	--	--	--

7. Descripción general del estudio

Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo no metastásico, las cuales fueron atendidas en el servicio de oncología quirúrgica y oncología médica en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia Numero 3 Centro Médico nacional “La Raza” IMSS las cuales se diagnosticaron en un periodo comprendido del 01 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2013 con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2014 y que cumplan con los criterios de inclusión

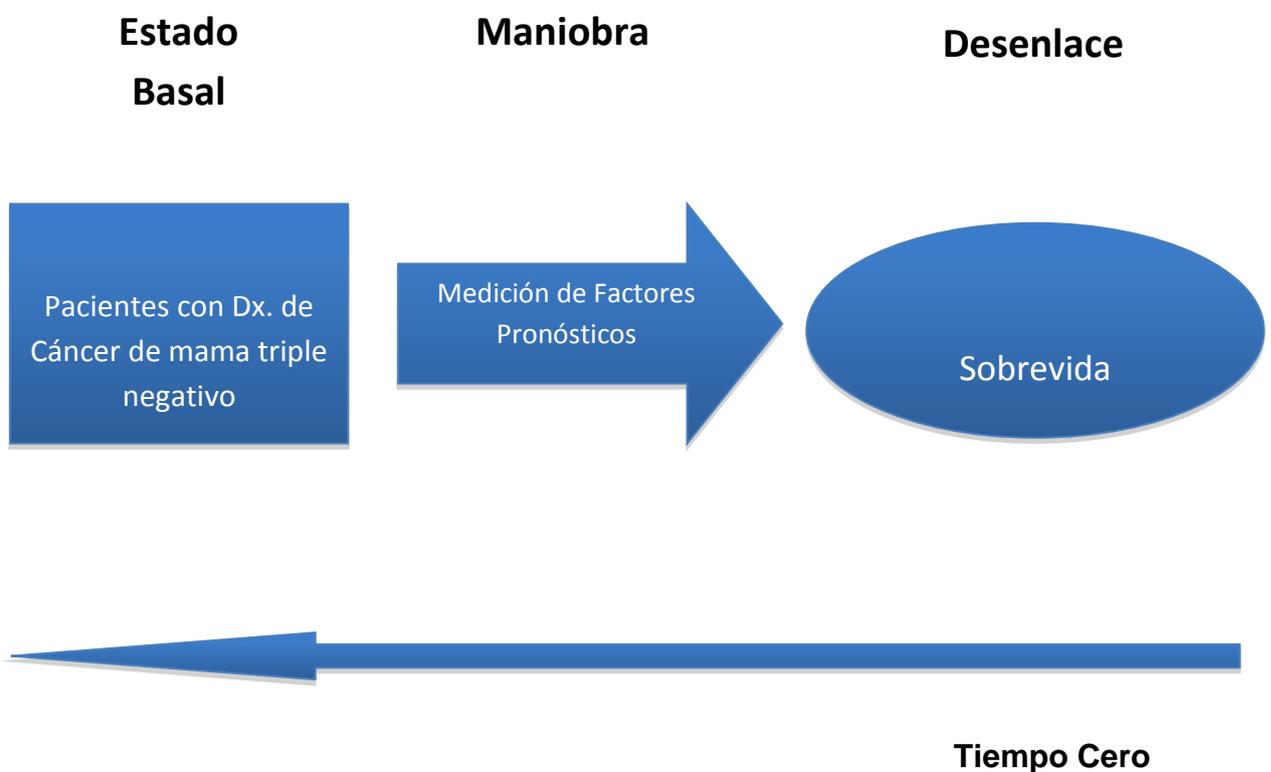
Se tomaron en cuenta como variables: edad de la paciente al momento del diagnóstico, mama afectada tamaño de tumor, tipo histológico, estado ganglionar, estadio clínico por clasificación TNM, tratamiento realizado (quimioterapia, radioterapia, cirugía) y en caso de recurrencia órgano afectado, numero y esquemas de quimioterapia utilizados y supervivencia

La recolección de datos se llevará a cabo en primera instancia mediante la búsqueda en expediente clínico obtenido del archivo oficial y electrónico del hospital durante el periodo previamente comentado, para vaciar los datos en la hoja de recolección (ANEXO 6), los datos fueron analizados con el sistema SPSS utilizando estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central (media, mediana y moda) de las diferentes variables así como frecuencias.

Los recursos humanos correspondieron al residente que está elaborando el proyecto, el investigador responsable; de los recursos físicos se contó con computadora portátil y computadora del servicio para acceder al sistema vista y a través de éste al expediente electrónico, hojas blancas, plumas, siendo autofinanciado el proyecto con recursos del becario.

Se desarrolló el estudio en 6 meses, terminando de recolectar los datos en el mes de enero para contar con resultados en el mes de febrero y redactar las conclusiones del mismo para su publicación.

Diseño del Estudio de Cohorte Histórica:



IX. CONSIDERACIONES ETICAS

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. El presente estudio se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de investigación el cual se realizara bajo el criterio de revisión de expedientes clínicos de manera retrospectiva por lo que no es indispensable un consentimiento informado para la realización del mismo ya que no involucra sujetos de investigación como en un diseño experimental, siguiendo los lineamientos del investigador de acuerdo a la Ley General de Salud en su titulo sexto, artículos 116, 117, 118, 119, y 120. Investigación con riesgo menor al mínimo por qué no se realizará ninguna intervención.

x. FACTIBILIDAD

Es factible ya que las pacientes, expedientes, los recursos humanos y materiales se encuentran disponibles en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN "La Raza" IMSS.

No representa costos adicionales para la institución

XI. SOPORTE Y SERVICIOS PARTICIPANTES

UMAЕ Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN “La Raza” IMSS
México, Distrito federal Servicio de Oncología quirúrgica y Oncología médica.

XII. RECURSOS

RECURSOS HUMANOS

Lo realizara el Médico Residente de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia adscrito al hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

RECURSOS FISICOS:

Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional “La Raza”

Computadora

Plumas

Hojas blancas

XIII. APOYO FINANCIERO

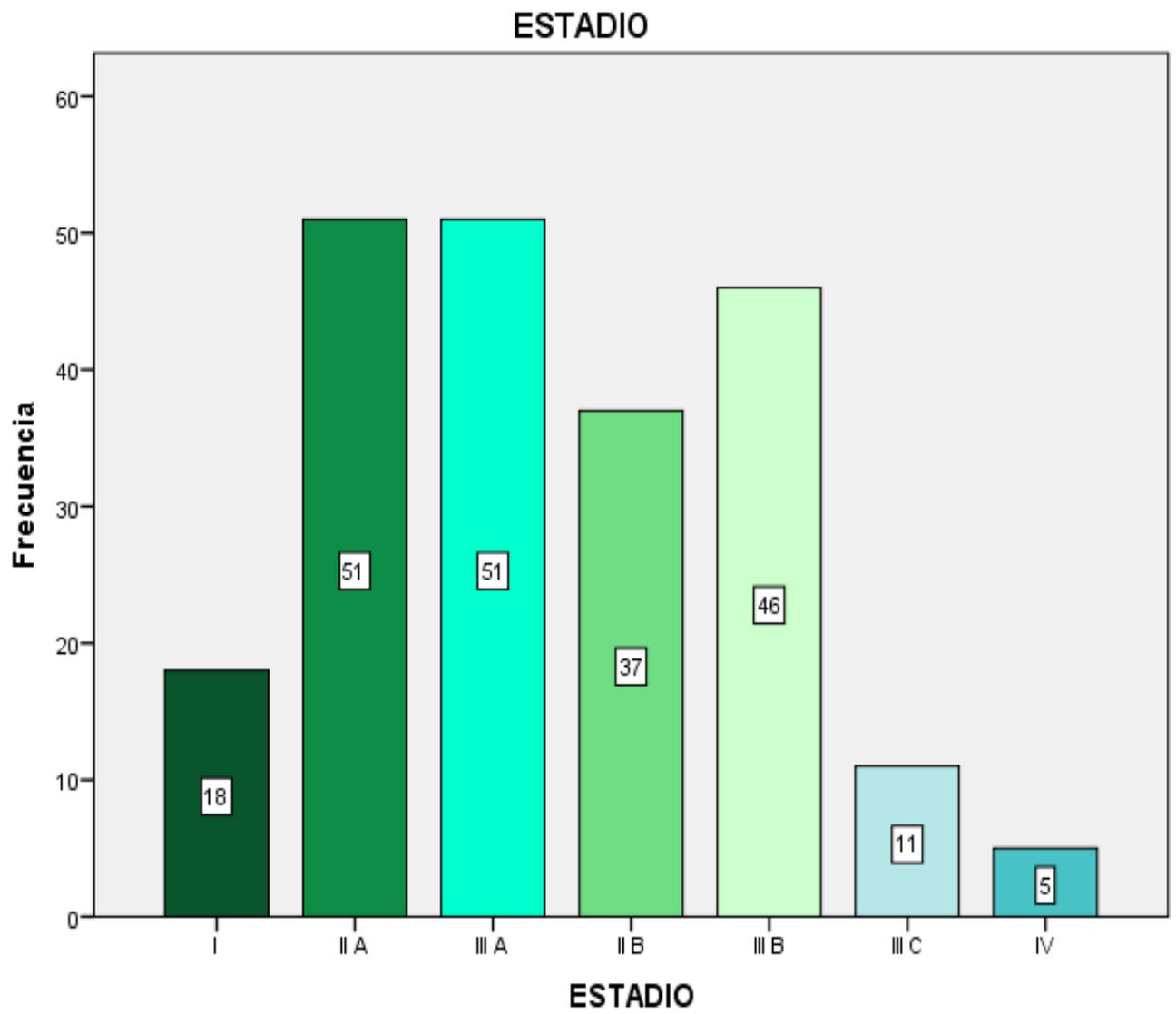
Ninguno. No representa gastos adicionales a la institución. No se requiere financiamiento los gastos que pudiera generar el estudio estos correrán a cargo de los investigadores

XIV. RESULTADOS

Se incluyeron en total 219 pacientes que se diagnosticaron con cáncer de mama triple negativo en un periodo comprendido desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2013, con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2014, con edad de 26 años de edad como la mínima y la máxima de 87 años, con una edad promedio de 54.42 años de edad. Con una desviación estándar de 12.197 años. De acuerdo al grupo de edad, el grupo más afectado fueron las pacientes entre los 41 y 50 años, un total de 67 paciente (30.6%), siendo las menos afectadas las pacientes entre 20 y 30 años (1.4%), de 31 a 40 años 22 pacientes (10%), pacientes entre 51 a 60 años fueron 59 (27%), de 61 a 70 años fueron 45 pacientes (20.58%), y de 71 a 80 fueron 17 pacientes (7.8%), mayores de 80 fueron 6 pacientes (2.74%)

La mama que más se afecto fue la derecha con un total de 114 pacientes (52.1%), la izquierda con 104 pacientes (47.5%) y solo una paciente presento cáncer de mama bilateral (5%)

En cuanto estadio clínico clasificado por estadificación de TNM para cáncer de mama, se obtuvieron los siguientes resultados para tumor primario en T1: 23 pacientes (10.5%), T2: 98 pacientes (44.7%), T3: 79 pacientes (36.1%) y en T4 en 19 pacientes (19%), para ganglios linfáticos regionales se obtuvieron en N0: 69 pacientes (31.5%), en N1: 68 pacientes (31.1%), N2: 68 pacientes con (31.1%) y N3: 14 pacientes con (5.9%). Y en cuanto a metástasis a distancia solamente 5 pacientes se encontraban con metástasis al momento del diagnostico (2.3%) y 214 pacientes (97.7) en M0. Debiendo aclarar que fueron pacientes que en un inicio se sub estadificaron pero que fueron incluidas en el presente análisis.



Grafica 1. Agrupación por estadios

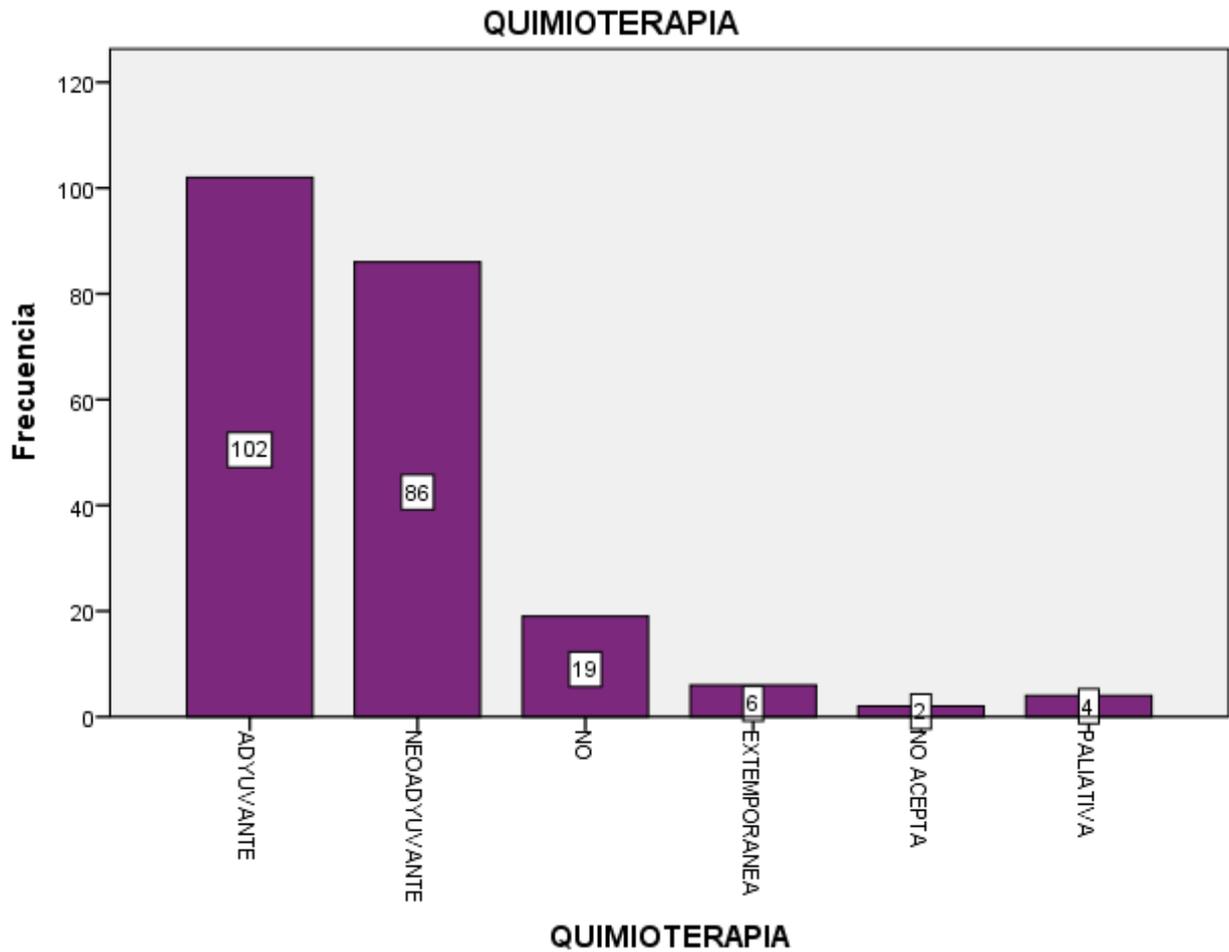
De acuerdo a clasificación TNM y de acuerdo a su agrupación por estadios se obtuvieron los siguientes resultados: en estadio I: 18 pacientes (8.2%), estadio IIA: 51 pacientes (23.3%), estadio IIB: 37 pacientes (16.9%), estadio IIIA: 51 pacientes (23.3%), estadio IIIB: 46 pacientes (21%), estadio IIIC con 11 pacientes (5%) y en estadio IV: 5 pacientes (2.3%)

Tratamiento

El procedimiento quirúrgico más realizado fue la mastectomía radical modificada con disección radical de axila en 185 pacientes (85%), seguido de la cirugía conservadora de mama con cuadrantectomía con disección radical de axila con 22 pacientes (10%), Pacientes en las que no se realizó tratamiento quirúrgico por tamaño tumoral avanzado fueron 3 pacientes (1.4%), a 2 pacientes se le realizó MRM simple (0.9%), 2 pacientes se le realizó biopsia únicamente (0.9%), y 2 pacientes fallecieron antes del tratamiento quirúrgico (0.9%), una paciente que se le realizó cirugía conservadora sin embargo se tuvo que completar con mastectomía posteriormente (0.5%), una paciente se realizó MRM con toma de biopsia axilar únicamente (0.5%), y 1 paciente no aceptó tratamiento (0.5%). **Cuadro 1**

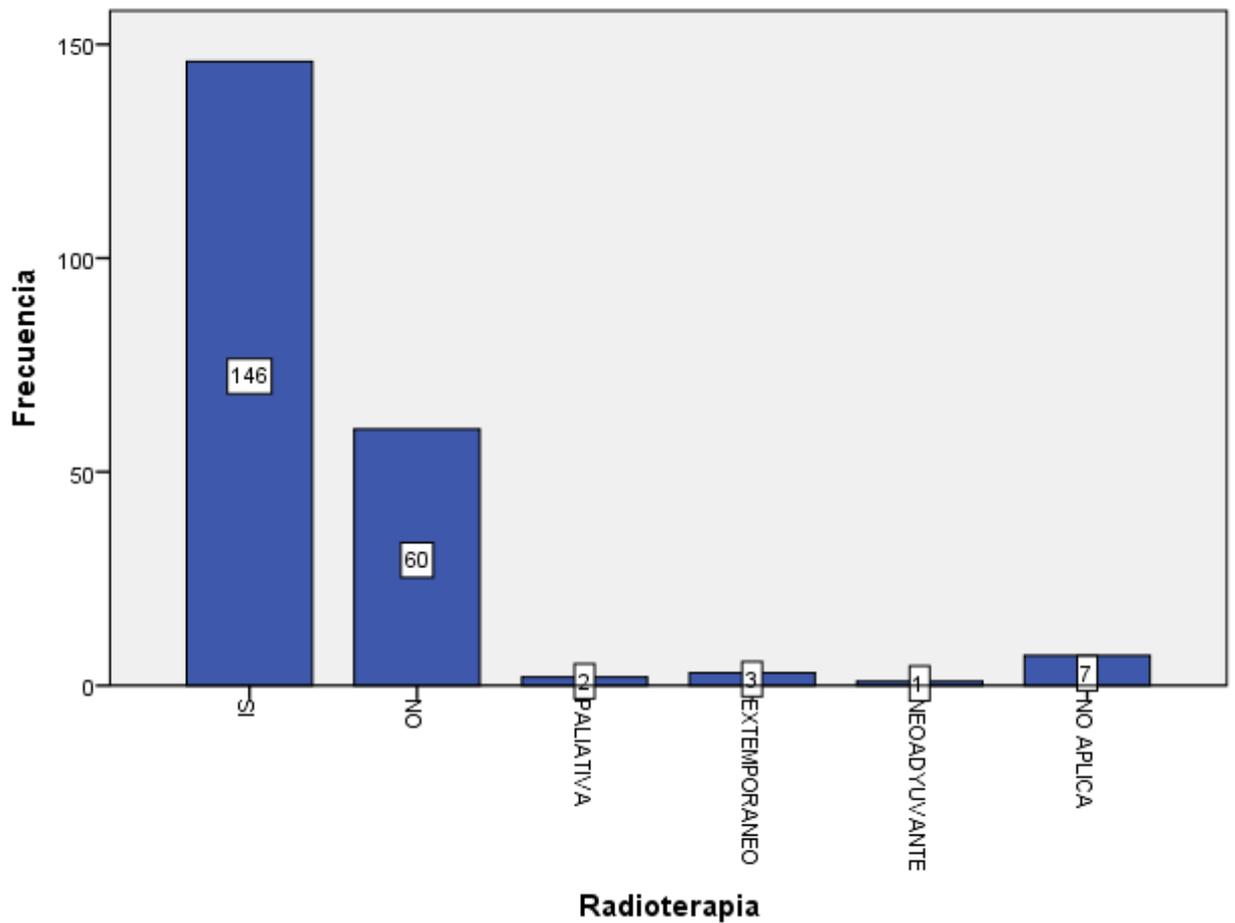
TIPO DE CIRUGIA				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO ACEPTA	1	.5	.5	.5
MRM + DRA	185	84.5	84.5	84.9
CC + DRA	22	10.0	10.0	95.0
MRM + BIOPSIA	1	.5	.5	95.4
NO COMPLETO	3	1.4	1.4	96.8
CC + DRA / MRM	1	.5	.5	97.3
FALLECIO	2	.9	.9	98.2
BIOPSIA	2	.9	.9	99.1
MRM	2	.9	.9	100.0
Total	219	100.0	100.0	

Cuadro 1. Manejo quirúrgico. Mastectomía Radical Modificada (MRM), Disección Radical de Axila (DRA), Cuadrantectomía (CC),



Grafica 2. Manejo con Quimioterapia

La quimioterapia más utilizada fue la de carácter adyuvante, la cual fue administrada en 102 pacientes (46.6%), Se utilizo en 86 pacientes quimioterapia neoadyuvante (39.3%). 19 pacientes no fueron candidatas (8.7%), a 6 paciente no se dio quimioterapia por extemporáneas (2.7%), Pacientes que no aceptaron tratamiento fueron 2 (0.95) y pacientes que recibieron quimioterapia paliativa por estadio avanzado fueron 4 (18%)



Grafica 3. Manejo con Radioterapia.

Las pacientes que recibieron radioterapia fueron 146 (66.7%), las pacientes que no fueron candidatas en total fueron 67 pacientes (30.6%), 7 pacientes no se pudo administrar radioterapia (3.2%), a 3 pacientes no se les administro radioterapia por ser extemporáneas (1.4%), 2 pacientes se administro radioterapia paliativa (0.9%) y una paciente se administro radioterapia como manejo neoadyuvante (0.5%)

El tipo histológico más común encontrado fue el carcinoma ductal infiltrante en 138 pacientes (63%), posteriormente el lobulillar infiltrante en 47 de las pacientes (21.5%) y el resto de tipos histológicos en 32 pacientes (15.2%). Cuadro 2.

TIPO HISTOLOGICO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
DUCTAL INFILTRANTE	138	63.0	63.0	63.0
LOBULILLAR INFILTRANTE	47	21.5	21.5	84.5
APOCRINO INFILTRANTE	5	2.3	2.3	86.8
APOCRINO INVASOR	1	.5	.5	87.2
METAPLASICO TIPO ESCAMOSO	5	2.3	2.3	89.5
METAPLASICO DE CELS GRANDES	2	.9	.9	90.4
CARCINOMA DE LOS CONDUCTOS INFILTRANTE	5	2.3	2.3	92.7
CANALICULAR	6	2.7	2.7	95.4
CRIBIFORME	2	.9	.9	96.3
SARCOMA	1	.5	.5	96.8
ADENOCARCINOMA	2	.9	.9	97.7
INTRADUCTAL	3	1.4	1.4	99.1
INFILTRANTE METAPLASICO	1	.5	.5	99.5
CARCINOMA MIXTO	1	.5	.5	100.0
Total	219	100.0	100.0	

Cuadro 2. Tipo Histológico

En cuanto se obtuvo reporte de patología del total de las pacientes 129 tuvieron permeación vascular (58.9%), 45 pacientes ausente (20.5%), 28 pacientes con permeación vascular extensa (12.8%), 15 pacientes con escasa permeación (6.8%). Y solo 2 pacientes fue negativa (2%) Cuadro 3

Se obtuvieron los mismos resultados para permeación linfática. Cuadro 4

VASCULAR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	45	20.5	20.5	20.5
	PRESENTE	129	58.9	58.9	79.5
	ESCASA	15	6.8	6.8	86.3
	NEGATIVA	2	.9	.9	87.2
	EXTENSA	28	12.8	12.8	100.0
	Total	219	100.0	100.0	

Cuadro 3. Permeacion vascular**LINFATICA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	45	20.5	20.5	20.5
	PRESENTE	129	58.9	58.9	79.5
	ESCASA	15	6.8	6.8	86.3
	NEGATIVA	2	.9	.9	87.2
	EXTENSA	28	12.8	12.8	100.0
	Total	219	100.0	100.0	

Cuadro 3. Permeacion linfática

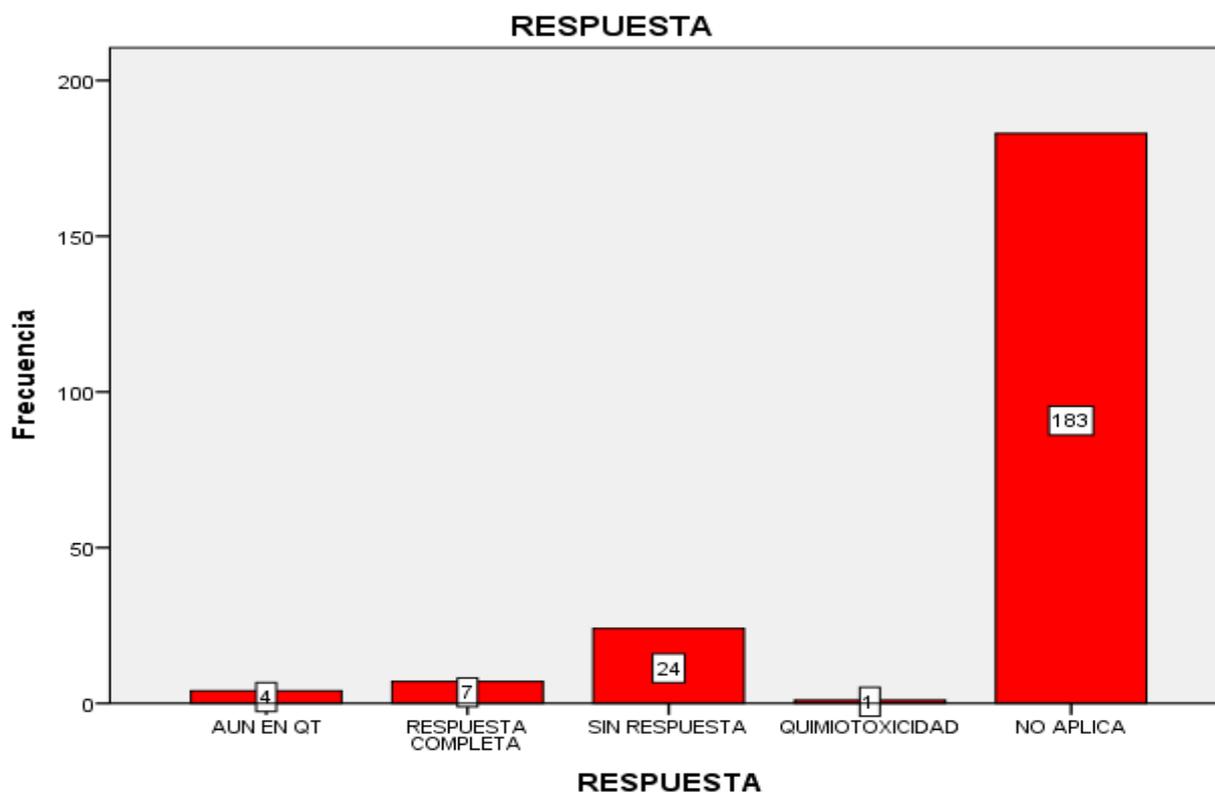
En cuanto a recurrencia del total de las 219 pacientes 56 presentaron recurrencia (25.5%), En cuanto a su distribución de órgano afectado 10 de las pacientes tuvieron metástasis a pulmón (4.6%), tejidos blandos 14 pacientes (6.4%), Óseo 9 pacientes (4%), a cerebro 5 pacientes (2.3%). Y pacientes con metástasis en más de dos órganos encontramos 5 pacientes con metástasis a pulmón y cerebro (2.3%), 6 pacientes con metástasis a pulmón y tejidos blandos (2.7%), Óseo y Pleura 2 pacientes (0.9%), pulmón e hígado 1 paciente (0.5%), y 4 pacientes con enfermedad a mas de 2 órganos (1.8%)

De las pacientes que presentaron recurrencia se dio tratamiento con quimioterapia de los cuales se utilizaron diversos esquemas. Cuadro 4

NUMERO ESQUEMAS UTILIZADOS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	14	6.4	6.4	6.4
	2	6	2.7	2.7	9.1
	3	5	2.3	2.3	11.4
	4	4	1.8	1.8	13.2
	5	2	.9	.9	14.2
	6	3	1.4	1.4	15.5
	7	1	.5	.5	16.0
	8	1	.5	.5	16.4
	NO APLICA	183	83.6	83.6	100.0
Total		219	100.0	100.0	

Cuadro 4. Numero de esquemas de quimioterapia utilizados en caso de recurrencia.



Grafica 4. Respuesta a la quimioterapia posterior a metástasis

De las pacientes que se les dio tratamiento con quimioterapia posterior a metástasis 24 pacientes no obtuvieron respuesta favorable (11%), 7 de las pacientes tuvieron respuesta completa (3.2%), 4 pacientes aun se encontraban en quimioterapia (1.8%) y 1 paciente presento quimiotoxicidad por lo que se suspendió tratamiento (0.5%). Debiendo aclarar que la muestra es tan pequeña y el tiempo transcurrido corto, que no nos permite llegar a conclusiones respecto a este punto.

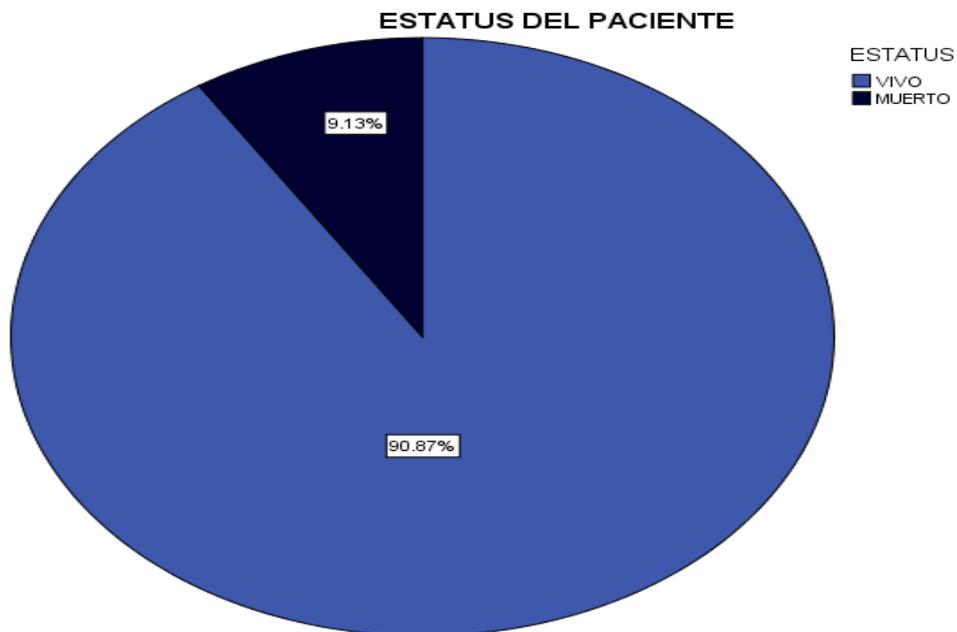
De las pacientes que tuvieron metástasis la mayoría de las pacientes la presentó en menos de 6 meses con 23 pacientes (10.5%), de 6 meses a 1 año 15 pacientes (6.8%). De 13 a 18 meses 5 pacientes (2.3%) De 19 a 24 meses 6 pacientes (2.7%), mas de 24 meses 1 paciente (0.5%). 2 pacientes no fue

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos MENOR A 6 MESES	23	10.5	10.5	10.5
DE 6 A 12 MESES	15	6.8	6.8	17.4
DE 13 A 18 MESES	5	2.3	2.3	19.6
DE 19 A 24 MESES	6	2.7	2.7	22.4
MAYOR A 24 MESES	1	.5	.5	22.8
NO VALORABLE	2	.9	.9	23.7
DX AVANZADO	3	1.4	1.4	25.1
SIN ENFERMEDAD A LA FECHA	164	74.9	74.9	100.0
Total	219	100.0	100.0	

valorable por no saber si ya tenían metástasis al momento del diagnostico (0.9%) y 3 pacientes ya tenían enfermedad avanzada al momento del diagnostico (1.4%). Cuadro 5

Cuadro 5. Periodo libre de enfermedad



Grafica 5. Pacientes que fallecieron

Del total de las pacientes 20 pacientes murieron (9.1%) De las pacientes que fallecieron de acuerdo a grupo de edad fueron 2 pacientes entre 20 y 30 años, 4 pacientes entre 31 y 40 años, 2 pacientes entre 41 y 50 años, 2 pacientes entre 51 y 60 años, y más de 60 años 10 pacientes. Cuadro 6

ESTATUS DE ACUERDO A EDAD

Recuento		ESTATUS		Total
		VIVO	MUERTO	
Edad modificada	20 a 30 años	1	2	3
	31 a 40 años	18	4	22
	41 a 50 años	65	2	67
	51 a 55 años	33	2	35
	56 a 60 años	24	0	24
	mayor de 60 años	58	10	68
Total		199	20	219

CUADRO 6. Pacientes que fallecieron acorde a grupos de edad

XV. DISCUSIÓN

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo molecular que se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes de predominio en la premenopausia. Algunos autores refieren un pico de incidencia entre los 35-45 años (21). En nuestro estudio respecto a la edad de presentación, concuerda con lo expuesto en la literatura, así como con investigaciones en diferentes poblaciones. En nuestro estudio la mayor incidencia se presentó entre los 41 y 50 años de edad con un porcentaje de 30.6%. Además de que a 127 pacientes se le realizó diagnóstico a una edad menor de 55 años (edad promedio en que ocurre la menopausia 45 a 55 años).

El comportamiento biológico de este fenotipo de cáncer le confiere características clínicas especiales, destacando su rápido crecimiento, su alta capacidad de diseminación ganglionar y a distancia lo que le confiere un pronóstico sombrío. Estos datos se confirman en nuestro estudio ya que el 44.8 % de las pacientes se encontraban en estadios clínicos avanzados con tamaño tumoral mayor de 5 cm, 44.7 % entre 2-5 cm, y solamente 10.5 % pacientes en estadio temprano con tumor menor de 2 cm (2,12,13)

El tipo histológico más frecuentemente encontrando fue el carcinoma ductal infiltrante en un 63%.

Con alta frecuencia, sus agresivas características histológicas involucran ganglios linfáticos, encontrando en el presente estudio que un 68.5% presento afección en ganglios linfáticos, además de que en estudio histopatológico se demostró que 71.7% de las pacientes presento permeacion vascular y linfática presente o extensa lo cual se considera como factor pronostico Categoría 2 ^(3,5).

La mayoría de las pacientes fue diagnosticada en estadios localmente avanzados de la enfermedad con estadio clínico mayor de III en un 51.6% de las pacientes las cuales solamente el 39.3 % recibieron quimioterapia neoadyuvante, esto probablemente a que algunas no aceptaron tratamiento o se considero ya quimioterapia paliativa

Las pacientes con cáncer de mama tienen peor pronóstico debido a que existe mayor recidiva y solo pueden ser tratadas con quimioterapia y sin opción a tratamiento hormonal o específico hasta este momento, además de que este fenotipo tumoral suele ser más agresivo y con una mayor tendencia a presentar metástasis a distancia, comparada con los otros subtipos de cáncer de mama, predominando las metástasis viscerales (hígado, pulmón y sistema nervioso central), asimismo, tiene un curso clínico más agresivo, con recurrencias tempranas y con mayor riesgo de muerte, con respecto a los tumores dependientes de hormonas (16)

A pesar de tratamiento quirúrgico radical en un 84.5% de las pacientes en nuestro estudio se encontró que un 25.5 % presentaron recurrencia ya sea local o a distancia, predominando metástasis a nivel local en tejidos blandos y posteriormente a nivel visceral siendo el pulmón el más afectado. Lamentablemente las recurrencias se dieron antes del año de haber concluido su tratamiento adyuvante.

El pronóstico empeora si luego de la neoadyuvancia hay enfermedad residual, y peor aún si hay enfermedad residual luego de la cirugía. Las pacientes en quienes se desarrolla enfermedad metastásica tienen un muy mal pronóstico con una supervivencia media de aproximadamente 1 año.

Comparando con la literatura en nuestro estudio, aquellas pacientes que

presentaron recurrencia, en 56 pacientes, solamente 7 pacientes respondieron a quimioterapia con respuesta completa y 24 pacientes requirió múltiples esquemas de quimioterapia sin respuesta a la misma. El resto de las pacientes tuvo quimiotoxicidad, no aceptaron quimioterapia o aun están en tratamiento por lo que no es valorable. 38 pacientes presentaron la recurrencia en un periodo menor de un año.

De las 20 pacientes que fallecieron no se demostró en nuestro estudio un grupo etario predominante ya que de acuerdo a lo que se reporta en la literatura, 10 de las pacientes que fallecieron fueron pacientes mayores de 56 años y 10 pacientes menores de 55 años, sin embargo ocho de las pacientes que fallecieron tenían edades menores de 40 años, además de que en el estudio no se tomo en cuenta morbilidad asociada que es más frecuente a edades mayores de 55 años como diabetes e hipertensión arterial que podrían incrementar el riesgo de morbimortalidad en dichas pacientes, por lo que debería haberse realizado también esta asociación en el presente estudio.

Esta en curso el análisis comparativo entre los diferentes fenotipos tumorales en estadios similares para determinar el curso clínico de cada uno de ellos.

XVI. CONCLUSIONES

En la actualidad se investiga la correlación del cáncer de mama con perfiles moleculares, permitiendo reconocer una colección heterogénea de presentación, manifestaciones clínicas, respuesta a quimioterapia y pronóstico, lo que nos lleva a la individualización y medicina personalizada.

El cáncer de mama triple negativo comprende una categoría de tumor que ha despertado interés y que requiere atención especial por su mal pronóstico y por la falta de tratamientos blanco, además de sobrevida más corta en comparación con otros tipos de tumores de mama del mismo estadio.

Es por eso que el cáncer de mama triple negativo representa un reto clínico, por una parte por la compleja identificación de este grupo de tumores ya que como se puede demostrar en el presente trabajo el diagnóstico generalmente se realiza en estadios clínicos más avanzados con tumores mayores de 2 cm, además de que en ocasiones se puede llegar a catalogar erróneamente como triple negativo a un tumor que expresa débilmente receptores hormonales, perdiendo oportunidad terapéutica. Por otra parte no existen tratamientos específicos y claros.

Se requiere un trabajo multidisciplinario para el diagnóstico oportuno, tratamiento y seguimiento de las pacientes categorizadas con cáncer de mama triple negativo.

Se propone debido al mal pronóstico y aumento de frecuencia de recurrencia el tener una mayor vigilancia de estas pacientes con seguimiento mayor así como aumento en la frecuencia de realizar estudios de gabinete para identificación oportuna de metástasis tomando en cuenta que la mayor

prevalencia es a vísceras. Aunque quizá esto no impacte en la supervivencia global en el momento de la recurrencia, dada la falta de tratamiento específico.

Así mismo se requieren también guías de manejo donde se reconozca a las pacientes con cáncer de mama triple negativo como una entidad independiente para abordar adecuadamente el diagnóstico, manejo y tratamiento de esta enfermedad que es muy frecuente en nuestra población.

Es importante mencionar que la fenotipificación desde un inicio del diagnóstico nos permitiera actuar más oportunamente y de manera más agresiva para tratar de brindar un futuro mejor a estas pacientes.

XVII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Pública Mex* 2009; 51 supl 2:S335-S344.
2. Rodriguez –Cuevas S, Macias C, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in mexican women that in women in the United States or European Countries. *American Cáncer Society* 2001; 91:863-868.
3. Pérez – Sánchez VM, Vela – Chávez TA, Mora-Tiscarreño A. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. *Cancerología* 3 2008; 3: 7-17.
4. Eredita GD, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F. Factores pronósticos en cáncer de mama: Valor predictivo del índice pronostico de Nottingham en pacientes con seguimiento a largo plazo, tratadas en una única institución. *European Journal of Cáncer (Ed. Española)* 2011;1:401-406
5. Fitgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor A, Allred C, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists. Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 124: 966-78.

6. Huang L, Liu Z, Chen S, Liu Y, Shao Z. A Prognostic Model for Triple negative Breast Cancer. Patients Base on Node Satatus, Cathepsin D and Ki67. December 2013/Volume 8/Issue 12
7. Cadoo KA, Fornier MN, Morris PG. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns. QJ NUCL. MED MOL IMAGING 2013, 57:312-21
8. Arrechea-Irigoyen MA, Vicente –García F, Córdoba- Iturriagagoitia A, Ibañez-Beroiz B, Santamaría- Martínez M, Guillen- Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama implicaciones pronosticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. An. Sist. Sanit. Navar. 2011; 34 (2): 219-233
9. Brown M, Tsodikov A, Bauer KR, Parise CA, Caggiano V. The Role of Human Epidermal Growth Factor Receptor in the Survival of Women With Estrogen and Progesterone Receptor-negative, Invasive Breast Cancer. CANCER February 15, 2008 / Volume 112 / Number 4
10. Imigo F, Mansilla E, Delama G, Poblete MT, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama. Cuad. Cir. 2011;25:67-74

11. Gerson R, Alban F, Villalobos A, Serrano A. Recurrencia y supervivencia de cáncer mamario temprano con inmunofenotipo triple-negativo. *Gac Med Mex* Vol. 144 No. 1,2008
12. Peguero- Sánchez J, González -Angulo AM, Cáncer de mama triple receptor negativo. *Rev. Fac. Med. Revista* 16 (2): 192-199, 2008.
13. Potecã T, Comãnescu M, Potecã A, Cocosila C. The Many Faces of Triple Negative Breast Cancer. *Chirurgia* (2014) 109: 471-479
14. Ruijter T, Ju"rgen V, Hoon J, Manon E, Tjan-Heijnen V. Characteristics of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* (2011) 137:183–192
15. Kumar- Pal S, Childs B, Pegram M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 February; 125(3): 627–636.
16. Albergaria A, Ricardo S, Milanezi F, Carneiro V, Amendoeira I, Vieiras D, et al. Nottingham Prognostic Index in triple-negative Breast Cancer: a reliable prognostic tool?. *Albergaria et al. BMC Cáncer* 2011, 11:299
17. Gogia A, Raina V, Deo SVS, Shukla NK, Mohanti BK, Triple- negative breast cancer: An Institutional analysis. *Indian Journal of Cancer* | April–June 2014 | Volume 51 | Issue 2

18. O' Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C , et al. Iniparib plus Chemotherapy in Metastatic Triple – Negative Breast Cancer. *The New engl j med* 364;3 nejm.org january 20, 2011
19. Zhong-Yu Y, Rong-Zhen L, Rou-Jun P, Shu-Sen W, Cong X, High infiltration of tumor-associated macrophages In triple-negative breast cancer is associated with a higher risk of distant metastasis. *OncoTargets and Therapy* 2014;7 1475–1480
20. Minckwitz G, Martin M. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC). *Annals of Oncology* 23 (Supplement 6): vi35–vi39, 2012
21. Reis-Filho JS, Tutt ANJ. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2008; 52: 108–118

XVIII. ANEXOS

Cronograma de actividades

Actividad Mes	08	09	10	11	12	01	02
Investigación bibliográfica	P	P	P				
	R	R	R				
Elaboración del proyecto de tesis	P	P	P	P	P	P	P
	R	R	R	R	R	R	R
Registro y Presentación del proyecto			P				
			R				
Recolección de resultados	P	P	P	P	P	P	
	R	R	R	R	R	R	
Análisis de los resultados						P	P
						R	R
Conclusiones							p
							R
Redacción de escrito							P
							R
Publicación							P
							R

Anexo 2.- Instrumento de recolección de datos.

<u>DATOS DE LA PACIENTE</u>			
NOMBRE			
AFILIACION			
FECHA DE DIAGNOSTICO			
EDAD DE DIAGNOSTICO			
ESTADIO CLINICO			
MAMA AFECTADA			
FACTORES PRONOSTICOS			
TIPO HISTOLOGICO:			
GRADO HISTOLOGICO			
Favorable	Moderado	Desfavorable	
TAMAÑO DEL TUMOR			
T1 Menos de 2 cm	T2 2-5 cm	T3 Mas de 5 cm	
TRATAMIENTO			
QUIRURGICO			
TIPO DE TRATAMIENTO	FECHA	MARGEN LIBRE DE LESION	REINTERVENCION
QUIMIOTERAPIA			
TIPO () Adyuvante () Neoadyuvante	ESQUEMA	NUMERO DE CICLOS	F. INICIO F. TERMINO
RADIOTERAPIA	Numero de Sesiones		F. TERMINO
RECURRENCIA			
Organo	Fecha de diagnostico	Metodo Diagnostico	Terapia Utilizada

Anexo 3

CATEGORÍA 1	CATEGORÍA 2	CATEGORÍA 3
Tamaño del Tumor Estatus Ganglionar Grado Histológico Tipo Histológico Expresión de RH	HER-2-neu p53 Permeación Vascular o Linfática Marcadores de Proliferación Celular (Ki-67, MIB-1) Análisis de DNA (Fracción de Fase)	Análisis de Ploidia de DNA Angiogénesis EGF TGF α bcl-2 pS2 Catepsina D

Anexo 4.

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
Luminal A	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (-)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo más común y menos agresivo. Buen pronóstico. • Bajo grado histológico. Respuesta hormonal. • Asociado a incremento de edad.
Luminal B	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Similar al Subtipo Luminal A. • Peor resultado que el Subtipo Luminal A. • Más frecuentemente RE (+)/RP (-).
Basal	RE (-); RP (-); HER2/neu (-) CK 5/6 (+) y/o EGFR (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo agresivo. • Alto grado histológico e índice mitótico. • Riesgo en edades menores (<40 años). • Más frecuente en mujeres premenopáusicas afroamericanas.
HER2/neu (+); RE (-)	RE (-); RP (-); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Menos común. Subtipo altamente agresivo. • Alto grado histológico. • Riesgo en mujeres <40 años, mayor que el subtipo luminal. • La etnia afroamericana puede ser un factor de riesgo. • Resultado mejorado por HER2/neu (+).

Anexo 5

Tumor primario	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	CDIS Carcinoma Ductal in Situ CLIS Carcinoma Lobulillar in Situ Enfermedad de Paget del pezón
T1	Tumor ≤ 20 mm
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor > 1mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor
T1b	Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor
T1c	Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor
T2	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor
T3	Tumor > 50 mm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o dermis (ulceración o nódulos cutáneos). La invasión a la dermis, no se considera como T4
T4a	Extensión a la pared torácica, no incluye solo la adherencia o invasión al músculo pectoral
T4b	Ulceración y/o nódulos satélite y/o edema (incluye piel de naranja) de la piel, que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	T4a y T4b combinados
T4d	Carcinoma inflamatorio
Ganglios	
Nx	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en los ganglios regionales
N1	Metástasis móviles en ganglios ipsilaterales, del nivel I o II de la axila
N2	Metástasis en ganglios ipsilaterales en el nivel I o II de la axila, que están fijos o en conglomerado. Ganglios positivos en la cadena mamaria interna, en ausencia de ganglios axilares clínicamente palpables
N2a	Metástasis en ganglios axilares del nivel I o II, fijos entre ellos o a otras estructuras
N2b	Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de ganglios axilares clínicamente detectables
N3	Metástasis a ganglios infraclaviculares (nivel III) ipsilaterales con o sin involucro a ganglios de los niveles I o II. Ganglios a en la cadena mamaria interna con afección de los ganglios del nivel I o II axilar Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afección de los ganglios axilares o de la cadena mamaria interna
N3a	Metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis a ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna
N3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales
Metástasis	
M0	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia
cM0	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a (i+) distancia, pero existen depósitos moleculares o microscópicos detectados por células tumorales circulantes en sangre, médula ósea o ganglios regionales menores a 0.2 mm in un paciente sin síntomas de metástasis
M1	Metastásis a distancia detectables

Anexo 6

Estadio	T	N	M
0	Tix	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1MI	M0
	T1	N1MI	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	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