

UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA
CENTRO INTERDISCIPLINARIO DE POSGRADOS
INVESTIGACIÓN Y CONSULTORÍA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO



TÍTULO DE LA TESIS

Caracterización clínico patología, patrones de recurrencia y sobrevida en el cáncer de
mama triple negativo.

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

Cirugía Oncológica

PRESENTA

DR. Ulises Santos Aguilar

DIRECTORES

DR. Amancio Gatica Pérez
MÉDICO NO FAMILIAR

DR. Eduardo Gómez Conde
MÉDICO NO FAMILIAR

Número de registro nacional:-

2014



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de textos, imágenes, gráficas, 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 de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

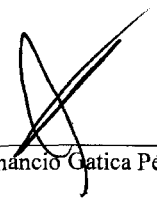
Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los Doctores Amancio Gatica Pérez y Eduardo Gómez Conde, directores de la tesis titulada: Caracterización clínico patología, patrones de recurrencia y sobrevida en el cáncer de mama triple negativo, del Doctor Ulises Santos Aguilar, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE
Puebla Pue. a 25 de Noviembre del 2013

DIRECTORES DE LA TESIS



Dr. Amancio Gatica Pérez



Dr. Eduardo Gómez Conde

RESUMEN

Introducción.- En este estudio se revisará la casuística de tumores de mama triple negativo, se hará una revisión de las características tumorales, así como de otros factores que se reportan en la literatura mundial con un impacto positivo para este tipo específico de cáncer.

Justificación.- Debido a que los tumores mamarios triple negativo son un tipo de Cáncer con un comportamiento agresivo y, a diferencia de otros subtipos, no existe una terapia blanco. Aunque los principios básicos del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama triple negativo son similares a los del cáncer de mama en los aspectos generales, algunos, incluyendo los factores de riesgo, las características patológicas y la sensibilidad quimioterapia, son únicos en el Cáncer de mama triple negativo.

Objetivo.- Se describió las características clínicas y patológicas del Cáncer de mama triple negativo.

Material y métodos.- Se realizaron un estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo, retrolectivo, unicéntrico y homodémico. Se llevo a cabo la búsqueda de casos de tumores de la glándula mamaria con receptor triple negativo registrados en el servicio de Oncología del IMSS UMAE Hospital de Especialidades Puebla del mes de Enero de 2010 al mes de Diciembre del 2010, se identificaron y analizaron los expedientes encontrados y en la hoja de registro se recopilaban los datos necesarios. Se incluyeron pacientes con tumores triple negativo de mama en el periodo antes citado y determinó su incidencia, edad, estatus menopausico, tamaño del tumor, estatus ganglionar, Etapa clínica, Grado histológico, recurrencia y sitio de la misma, así como sobrevida.

Utilizamos estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión. Realizamos pruebas de Chi-cuadrado y pruebas no paramétricas.

Resultados.- Encontramos a 356 casos de Cáncer de mama invasor de las cuales 88 fueron triple negativo para un 24.7 %, la media de edad fue de 52.7 años, el 63 % de las pacientes presentaban un tamaño tumoral entre 21-55 mm, el estado ganglionar en 62 pacientes (70.5%) fue N0, por lo que la Etapa Clínica 2a se presentó en 42 pacientes para un 47.7%, el estado postmenopáusico se presentó en 60 pacientes (68.2%) y premenopáusicas 28 pacientes para un 31.8 % ($p < 0.001$), el tipo histológico más frecuente es el ductal para 72 pacientes (81.8%), el grado histológico fue alto en 47 pacientes (53.4%), se reportaron 19 recurrencias para 26.1 % principalmente, después de 47 meses de seguimiento no se reportaron muertes.

Conclusiones.- El Cáncer de mama triple negativo a nivel mundial es un tumor con identidad clínica y patológica distintiva, estas características que son descritas en la mayoría de los estudios en raza caucasica y raza negra demostramos que en pacientes hispanas no se cumplen del todo, siendo el estado postmenopausico, así como el patron de recurrencia diferentes a los descritos en los demas estudios.

Por lo anterior creemos que es necesario seguir realizando estudios en nuestra población y de esta manera identificar las características únicas en nuestra raza para poder brindar el tratamiento adecuado y obtener así el mejor beneficio para nuestros paciente.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	5
1.1 Generales.....	5
1.2 Específicos.....	10
2. JUSTIFICACIÓN.....	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
4. PREGUNTA CIENTÍFICA.....	16
5. HIPÓTESIS.....	16
6. OBJETIVOS.....	17
6.1 General.....	17
6.2 Específicos.....	17
7. MATERIAL Y MÉTODO.....	18
7.1 Diseño del estudio.....	18
7.2 Ubicación espacio y tiempo.....	18
7.3 Estrategia de trabajo.....	18
7.4 Marco muestral.....	18
7.4.1 Población fuente.....	18
7.4.2 Población elegida.....	18
7.4.3 Criterios de selección.....	19
7.4.3.1 Criterios de inclusión.....	19
7.4.3.2 Criterios de exclusión.....	19
7.4.3.3 Criterios de eliminación.....	19
7.5 Diseño y tipo de muestreo.....	19
7.6 Tamaño de la muestra.....	19
7.7 Variable y escala de medición.....	20
7.8 Características de la variable.....	21
7.9 Método de recolección de datos.....	22
7.10 Técnica y procedimiento.....	23
7.11 Análisis de datos.....	24
8. LOGÍSTICA.....	25
8.1 Recursos humanos.....	25
8.2 Recursos materiales.....	25
8.3 Recursos financieros.....	25
8.4 Consideraciones éticas.....	25
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	26
10. DIAGRAMA DE FLUJO.....	27
11. RESULTADOS.....	28
12. DISCUSIÓN.....	38
13. CONCLUSIONES.....	41
14. ANEXOS.....	42
14.1 Hoja de recolección de datos.....	43
14.2 Consentimiento informado.....	43
15.- BIBLIOGRAFÍA.....	44

1. ANTECEDENTES.

1.1 Generales.

Se estimó que a más de un millón de mujeres se les diagnosticaría cáncer de mama en el 2008 y que un subgrupo de esta cifra, 172.695 casos, correspondería al llamado triple receptor negativo. El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea clasificada en subgrupos moleculares con diferente pronóstico por su perfil de expresión genética.

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres en todo el mundo, pues representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Se estimó que en 2008 murieron 519 000 mujeres por cáncer de mama y, aunque este cáncer está considerado como una enfermedad del mundo desarrollado, la mayoría (69%) de las defunciones por esa causa se registran en los países en desarrollo (OMS, Carga Mundial de Morbilidad, 2008).

La incidencia varía mucho en todo el mundo, con tasas normalizadas por edad de hasta 99,4 por 100 000 en América del Norte. Europa oriental, América del Sur, África austral y Asia occidental presentan incidencias moderadas, pero en aumento. La incidencia más baja se da en la mayoría de los países africanos, pero también en ellos se observa un incremento de la incidencia de cáncer de mama (1).

Las tasas de supervivencia del cáncer mamario varían mucho en todo el mundo, desde el 80% o más en América del Norte, Suecia y Japón, pasando por un 60% aproximadamente en los países de ingresos medios, hasta cifras inferiores al 40% en los países de ingresos bajos. La bajas tasas de supervivencia observadas en los países poco desarrollados pueden explicarse principalmente por la falta de programas de detección precoz, que hace que un alto porcentaje de mujeres acudan al médico con la enfermedad ya muy avanzada, pero también por la falta de servicios adecuados de diagnóstico y tratamiento (1).

Control del cáncer de mama

La Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve la lucha contra el cáncer de mama en el marco de programas nacionales amplios de control del cáncer que están integrados con las enfermedades no transmisibles y otros problemas relacionados. El control integral del cáncer abarca la prevención, la detección precoz, el diagnóstico y tratamiento, la rehabilitación y los cuidados paliativos.

La sensibilización del público en general sobre el problema del cáncer de mama y los mecanismos de control, así como la promoción de políticas y programas adecuados, son estrategias fundamentales para el control poblacional del cáncer de mama. Muchos países

de ingresos bajos y medios afrontan actualmente una doble carga de cáncer mamario y cáncer cervicouterino, que son las principales causas de muerte por cáncer entre las mujeres de más de 30 años. Es preciso que esos países implementen estrategias combinadas que aborden estos dos problemas de salud pública de manera eficaz y eficiente.

Prevención

El control de factores de riesgo específicos modificables, así como una prevención integrada eficaz de las enfermedades no transmisibles que promueva los alimentos saludables, la actividad física y el control del consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, podrían llegar a tener un efecto de reducción de la incidencia de cáncer de mama a largo plazo.

Detección precoz

Aunque se puede lograr cierta reducción del riesgo mediante medidas de prevención, esas estrategias no pueden eliminar la mayoría de los cánceres de mama que se registran en los países de ingresos bajos y medios. Así pues, la detección precoz con vistas a mejorar el pronóstico y la supervivencia del cáncer de mama sigue siendo la piedra angular del control de este tipo de cáncer.

Hay dos métodos de detección precoz:

el diagnóstico precoz o el conocimiento de los primeros signos y síntomas en la población sintomática, para facilitar el diagnóstico y el tratamiento temprano, y el cribado, es decir, la aplicación sistemática de pruebas de tamizaje en una población aparentemente asintomática. Su objetivo es detectar a las personas que presenten anomalías indicativas de cáncer.

Independientemente del método de detección precoz utilizado, dos aspectos esenciales para el éxito de la detección precoz poblacional son una atenta planificación y un programa bien organizado y sostenible que se focalice en el grupo de población adecuado y garantice la coordinación, continuidad y calidad de las intervenciones en todo el continuum asistencial. La selección como objetivo de grupos de edad inadecuados, por ejemplo mujeres jóvenes con bajo riesgo de cáncer de mama, puede traducirse en una disminución del número de cánceres detectados por mujer sometida a cribado, y reducir así la costoeficacia de la medida. Además, esa focalización en las mujeres más jóvenes obligaría a analizar más

tumores benignos y provocaría una sobrecarga innecesaria de los servicios de salud, por los recursos diagnósticos adicionales que entrañaría.

Diagnóstico precoz

El diagnóstico temprano sigue siendo una importante estrategia de detección precoz, particularmente en los países de ingresos bajos y medios, donde la enfermedad se diagnostica en fases avanzadas y los recursos son muy limitados. Algunos datos sugieren que esta estrategia puede dar lugar a un "descenso del estadio TNM" (aumento de la proporción de cánceres de mama detectados en una fase temprana) de la enfermedad, que la haría más vulnerable al tratamiento curativo.

Mamografías de cribado

La mamografía es el único método de cribado que se ha revelado eficaz. Si su cobertura supera el 70%, esta forma de cribado puede reducir la mortalidad por cáncer de mama en un 20%-30% en las mujeres de más de 50 años en los países de ingresos altos (IARC, 2008). El tamizaje basado en esta técnica es muy complejo y absorbe muchos recursos, y no se ha hecho ninguna investigación sobre su eficacia en los entornos con recursos escasos.

Autoexploración mamaria

No hay datos acerca del efecto del cribado mediante autoexploración mamaria. Sin embargo, se ha observado que esta práctica empodera a las mujeres, que se responsabilizan así de su propia salud. En consecuencia, se recomienda la autoexploración para fomentar la toma de conciencia entre las mujeres en situación de riesgo, más que como método de cribado.

El triple negativo está definido como un subtipo caracterizado por la falta de expresión de receptores hormonales para estrógeno (RE) y progesterona (RP), así como para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Estos subtipos de tumores, fenotípicamente únicos, tienen un pronóstico y un tratamiento específicos. La inmunohistoquímica (IHQ) es un estudio histopatológico fundamentado en inmunotinción que genera la formación de complejo antígeno anticuerpo. El uso de la IHQ, ejerce un impacto sobre el pronóstico, tratamiento y supervivencia de las pacientes con patología mamaria maligna por ofrecer una visión del riesgo y el tratamiento que se debe de utilizar. En la actualidad ya hay descripciones del perfil genético de los tumores y de las diferentes

características que éstos expresan. Hoy en día el análisis patológico del tumor exige incluir un perfil inmunohistoquímico (2), y de esta manera se encuentra reportado a nivel mundial múltiples artículos los cuales no hablan del impacto de estos subtipos tumorales. Las características moleculares de los diferentes subtipos de cáncer mamario están divididas por región histológica. Esta división incluye a las células epiteliales del lumen de la glándula mamaria y las que provienen de la parte epitelial basal, expresando cada una diferentes biomarcadores. Las células del lumen tienden a expresar queratinas de bajo peso molecular CK7, CK8, CK19, MUC1, BCL1, RE, RP y GATA3. Hacia la topografía de las células basales, el mioepitelio de la glándula mamaria tumoral expresa queratinas de alto peso molecular, CK5, CK 14 y CK 17, además de biomarcadores de músculo liso, calponina, caldesmon, p63, beta 4 integrina, laminina, aspina, CD 10, p-cadherina, caveolina-1, factor de receptor para el crecimiento del nervio y S100. A diferencia de los tipos luminales, los basales tienen consistente falta de expresión de receptores de estrógeno y progesterona, del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2) y una abundante expresión de CK5, CK14, caveolina – 1, CAIX, p 63 y del receptor de crecimiento epidérmico (3). Dos subtipos que son ER positivos: luminal A y luminal B que expresan la citoqueratinas antes mencionadas de bajo peso molecular y moléculas de adhesión de células epiteliales, y otros 3, caracterizados por baja expresión de ER que se denominan tipo basal que además tiene una expresión baja de RP y HER-2 y el tipo HER-2 que muestra una expresión aumentada de genes asociados a erb2 y el Normal like por que muestra características del tejido mamario normal. Hay diferencias importantes para cada subtipo, en cuanto al pronóstico y tratamiento, destacando el hecho de que los tumores triple negativo son biológicamente más agresivos y de peor pronóstico (3,4). Existen estudios que sugieren un patrón metastásico peculiar en este tipo de tumores los cuales incluyen pulmón, cerebro, hígado y hueso, a diferencia del cáncer de mama en general, cuya frecuencia en metástasis tiene un orden distinto (5,6) y a diferencia de otros carece de una terapia blanco, para lo cual se está estudiando moléculas dirigidas a C-kit que es un receptor tipo tirosin quinasa, p53 y otros como la proteína mitógena activada por vía de las quinasas y la Akt y la adenosin difosfato ribosa polimerasa I (PARP1).

La clasificación del cáncer de mama ha evolucionado desde la antigüedad, cuando se fundamentaba en el examen físico y la terapia se decidía con base a la clínica, morfología,

compromiso axilar y tamaño tumoral. La clasificación histológica del cáncer de mama sigue siendo importante pero desde finales del siglo pasado, la biología molecular nos permite tener una nueva perspectiva que lleve un abordaje terapéutico diferente, permitiendo comprender mejor el pronóstico clínico y predecir la respuesta a los tratamientos sistémicos. Para lo cual todos estos factores han sido extensamente validados (6).

La clasificación molecular es utilizada como factor predictivo de los diferentes tratamientos, lo cual no significa que la clasificación histopatológica y TNM, pierdan vigencia, pues continúa estableciendo la conducta dentro de la patología.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. La incidencia de cáncer de mama está aumentando en el mundo en desarrollo debido a la mayor esperanza de vida, el aumento de la urbanización y la adopción de modos de vida occidentales.

Aunque reducen en cierta medida el riesgo, las estrategias de prevención no pueden eliminar la mayoría de los casos de cáncer de mama que se dan en los países de ingresos bajos y medios, donde el diagnóstico del problema se hace en fases muy avanzadas. Así pues, la detección precoz con vistas a mejorar el pronóstico y la supervivencia de esos casos sigue siendo la piedra angular del control del cáncer de mama.

Las estrategias de detección precoz recomendadas para los países de ingresos bajos y medios son el conocimiento de los primeros signos y síntomas, y el cribado basado en la exploración clínica de las mamas en zonas de demostración. El cribado mediante mamografía es muy costoso y se recomienda para los países que cuentan con una buena infraestructura sanitaria y pueden costear un programa a largo plazo.

Muchos países de ingresos bajos y medios que afrontan la doble carga de cáncer cervicouterino y cáncer de mama deben emprender intervenciones costoeficaces y asequibles para hacer frente a esas enfermedades altamente prevenibles con es el caso de México (6).

Por lo que es indispensable hacer una revisión detallada de los aspectos moleculares y clínico-patológicos del cáncer de mama triple receptor negativo, los factores epidemiológicos y de riesgo, así como las estrategias actuales y futuras para el manejo de

los pacientes con esta patología, en nuestra población, ya que existen una limitada cantidad de información en la que se encuentren descritas las características de nuestros pacientes.

1.2. Antecedentes Específicos

Los tumores triple negativos representan a nivel mundial aproximadamente el 20 por ciento del cáncer de mama diagnosticado lo que equivale a 200, 000 casos por año (1,2). En su mayoría son diagnosticados en mujeres menores de 40 años, en comparación a otros subtipo moleculares, existe estudios que concluyen que el riesgo para triple negativo es dos veces mayor en menores de 40 años así como en pacientes de raza negra (2).

Los cánceres de mama triple negativo se ha observado que afectan a mujeres con menarquia a una edad más temprana, con respecto a la paridad se ha visto que aquellas con antecedente de 3 partos o más presentaron una mayor incidencia en comparación para cáncer de mama triple negativo que aquellas pacientes que solo tenían un parto (3,4), de la misma manera se ha visto que el primer embarazo a término en relación a una edad temprana tiene cierto impacto en la expresión de triple negativo, otro factor relacionado con aumento de riesgo en la expresión del triple negativo es que durante la lactancia materna, el tiempo que duro la practica esta en la relación a la expresión por lo que aquellas pacientes que dieron seno materno por un periodo menor a de 6 meses podrian tener un riesgo mayor para este padecimiento, según el estudio de Cáncer de mama del estado de Carolina del Norte en el que se incluyeron 24 ciudades y se realiza desde 1993 al 2001, fue un total de 1424 pacientes en los cuales predomino el tipo luminal A con 225, y en segundo lugar el tipo Basal con 116 (8%) concluyeron entre otras cosas que estos dos subtipos moleculares además de tener factores de riesgo distintivos y que un índice de masa corporal mayor o igual a 30 aumentaba el riesgo de triple negativo sobre todo relacionado a obesidad abdominal, así mismo un metaanálisis de la Universidad de George Mason en el que se incluyen 11 artículos de casos y controles publicado en el año 2012 que incluyó 24.479 pacientes, de las cuales 3845 presentaron triple negativo informó que las pacientes con obesidad (Índice de masa corporal mayor a 30), presentaban mayor riesgo para presentar triple negativo, y este riesgo fue mayor a nivel mundial en pacientes premenopáusicas, comparados con los triple negativo (5 - 7).

Hay una interesante asociación de cáncer de mama basal-like con mutaciones del BRCA1. Al menos tres cuartas partes del cáncer de mama BRCA1 tiene relación con triple negativo por microarreglos o por inmunohistoquímica. En estudios con pacientes seleccionados referidos para pruebas genéticas BRCA la frecuencia del triple negativo ha sido informado de que el 57% en la mutación BRCA1, y el 23% en los portadores de mutaciones BRCA2. Los resultados clínicos de las mujeres con cáncer de mama esporádico en comparación con aquellos con cáncer BRCA son parecidos. Aberrantes vías de reparación del ADN por recombinación homóloga y la inestabilidad genómica parece ser característica importante de ambos tipos de cáncer de mama, basal y BRCA-relacionados, y agentes dirigidos a estas aberraciones, tales como inhibidores de PARP están surgiendo como intervenciones terapéuticas prometedoras. Por lo tanto, la determinación de la prevalencia de mutaciones BRCA en triple negativo es fundamental para el diseño de futuros ensayos clínicos con nuevas terapias. Gonzalez Angulo y cols del MD Anderson en el 2011 estudiaron la incidencia del BCRA en triple negativo del 1997 al 2006 encontraron 77 caso de cáncer de mama triple negativo, de los cuales 15 % presentaban mutaciones para BCRA: 12 para BCRA 1, y 3 para BCRA 2, en esta muestra de paciente encontraron que un 20 por ciento de las pacientes se relaciona a triple negativo y mutación de BCRA así mismo encontraron que estas pacientes tienen un menor riesgo de recaída, por esta razón se encuentran en desarrollo terapias cuyo mecanismo de acción son estas moléculas (8-10).

Características clínicas de tumores triple negativo.

El cáncer de mama triple negativo según estudios en población caucásica y raza negra que se han realizado a nivel mundial tiene características clínicas distintivas.

Rebecca Dent y cols, en el 2007 con el apoyo de la Universidad de Toronto Canadá y el Departamento de Oncología Médica realizaron un estudio cuya finalidad era comparar las características clínicas, la historia natural y el resultado del manejo en pacientes con triple negativo, este estudio se realizó desde enero de 1987 hasta diciembre de 2007, en el cual se reunieron 1601 el seguimiento fue de 8.1 años, se identificaron 118 pacientes para un 11.2 %, una de las principales características de estas pacientes es que se encontró un aumento en la recurrencia a distancia, así como un riesgo mayor de muerte en los primeros 5 años posteriores al diagnóstico, en cuanto al tiempo en que la recurrencia se presentaba con respecto al cáncer de mama en general, se observó que este tenía un riesgo mayor dentro de

los primero 3 años y posteriormente este riesgo disminuía, en comparación a otros grupos en que el riesgo de eurrencia se mantenía a lo largo de todo el seguimiento (11-13). Así mismo existen reportes en la literatura los cuales indican que los tumores triple negativo se presentan de forma más frecuente que el cáncer de mama en general entre un tamizaje y otro (14,15).

Karin Collett y col, reportaron en su estudio qué se llevo a cabo en un periodo comprendido de 1996 a 2001 en 317 paciente nórdicas, a las cuales se realizó una mastografía cada 24 meses y eran revisadas por dos radiólogos expertos y durante los dos primeros periodos se detectaron a 95 paciente con un tamaño medio de lesión de 20 mm, se observó que estas pacientes eran mas jóvenes que el resto de la población en general y que el tipo basal tenía un comportamiento mas agresivo (16).

Características patológicas de tumores triple negativo

Al igual que las características clínicas, el cáncer de mama triple negativo al parecer cuenta con características patológicas distintivas (17).

Chad A Livasy y cols., en la Universidad de Carolina del Norte realizaron un estudio en el que describen las características patológicas de l carcinoma invasor tipo basal, se reunieron 56 pacientes de los cuales 23 eran tipo basal, 23 tipo luminal y 12 HER2, encontraron que los tipo basales tienden a ser grado 3 e infiltrantes en 21 casos, metaplasicos 2 casos, necrosis multifocal en 17 casos y respuesta linfocítica en 13 casos (18).

Existen multiples estudios en los que en los qué se han reproducido estos datos, por lo que será una importante sección que analizaremos en nuestra población (19).

Modalidades de tratamiento de tumores triple negativo

Los principios de tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia son similares a los de otros subtipos de cáncer de mama.

Quimioterapia neoadyuvante de tumores triple negativo

Las pacientes con cáncer de mama triple negativo, el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante es aceptada, sobretoda en aquellas pacientes con enfermedad localmente avanzada las cuales como en el caso de cáncer de mama en general no son operables en el momento del diagnóstico ni candidatas a cirugía conservadora de mama (20, 21).

Se ha visto en múltiples estudios los cuales de han podido duplicar que las pacientes que reciben quimioterapia y que tienen una respuesta patológica completa se asocia a una mejor supervivencia libre de enfermedad.

Liedke y cols., estudiaron la respuesta a la neoadyuvancia en 9 años en el cual se obtuvo 1118 paciente en el hospital MD Anderson de 1985 al 2004, en estos pacientes se les estudio parametros patológicos como respuesta patológica, medidas de supervivencia. Encontraron a 255 pacientes los cuales representaban un 23 % del tipo basal, estos presentaban tasas más altas en la respuesta patológica completa 22% VS 11%; $p=0.034$, pero con un periodo libre de progresión reducido en 3 años. Se reportó un aumento en el riesgo de metastasis viscerales para el tipo basal ($p=0.0005$), con recurrencia Osea menor ($p=0.027$), la supervivencia global si presentaban respuesta patologica completa era similar en los subgrupos moleculares, pero si existia enfermedad residual después de la quimioterapia la sobrevida global era peor en el grupo basal comparada a los demas grupos moleculares (22, 23).

Quimioterapia Adyuvante de tumores triple negativo

Actualmente la indicación de quimioterapia adyuvante en pacientes con triple negativo es principalmente en aquellos tumores mayores de o iguales a 0.5 cm o con ganglios positivos de cáncer de mama triple negativo sin importar el tamaño del tumor (24).

Asi mismo los pacientes con cáncer de mama triple negativo tienen un mayor beneficio, que aquellas con receptores hormonales positivos (25).

Donald a Berry y cols del MD anderson Cancer Center estudiaron la relación existente entre el estatus de los receptores hormonales y los esquemas de quimioterapia vigentes para el 2006 ademas de enfermedad ganglionar, se estudiaron un total de 6644 con enfermedad ganglionar que ademas se les dio quimioterapia adyuvante (26, 27).

2. JUSTIFICACIÓN

Los tumores malignos de mama triple negativo son una entidad que se han descrito con características clínicas y patológicas únicas, las cuales al parecer se acompañan de una respuesta peculiar al tratamiento con quimioterapia y en la actualidad se encuentran en investigación muchas líneas de terapia blanco como una importante y prometedora alternativa.

Haciendo un análisis de los estudios, encontramos que la mayoría han sido hechos en pacientes caucásicos y raza negra, uno de los estudios más grandes hecho por la NCCN incluye solamente a 185 pacientes hispanos en un periodo de 6 años, siendo así una toma de muestra pequeña en comparación al periodo de tiempo en el que se recabaron los datos para las otras razas en las que su muestra tuvo un número importante de caso. Por lo anterior consideramos necesario realizar un estudio de las características clínicas y patológicas en población mexicana y ver si existe un beneficio de esta caracterización.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los tumores malignos de mama, tipo basales son una entidad poco frecuente, en la que múltiples estudios han demostrado que existe una relación importante con la edad para pacientes premenopausicas ademas de la raza en paciente afroamericanas.

Los artículos publicados y relacionados a este tipo de tumores en especifico, abarcan prolongados períodos de tiempo debido a su baja incidencia, la cual es cercana al 20 por ciento. Aunado a esto no tenemos un estudio en población mexicana la cual cuente con un número importante de pacientes, además de que sea no mayor a 12 meses. Por lo que realizaremos un estudio en el cual se tomen en cuenta estos factores.

4. PREGUNTA CIENTÍFICA.

¿Cuáles son las características clínicas y patológicas, así como los patrones de recurrencia y sobrevida en cáncer de mama triple negativo?

5. HIPÓTESIS.

No hay hipótesis por ser un estudio descriptivo.

6. OBJETIVOS.

6.1 GENERAL.

Caracterizar los datos clínicos, patológicos así como los patrones de recurrencia y sobrevida en el cáncer de mama triple negativo.

6.2 ESPECÍFICOS.

- 1.- Determinar la incidencia de los tumores malignos de mama triple negativo en el servicio de Oncología del IMSS UMAE Hospital de Especialidades Puebla de Enero a Diciembre del 2010.
- 2.- Determinar la frecuencia de los tumores malignos de mama triple negativo en el servicio de Oncología del IMSS UMAE Hospital de Especialidades Puebla de ENERO a Diciembre de 2010
- 3.- Determinar las características clínicas de los pacientes con tumores malignos triple negativo en el servicio de Oncología del IMSS UMAE Hospital de Especialidades Puebla de Enero a Diciembre del 2010.
- 4.- Determinar las características patológicas de los pacientes con tumores malignos triple negativo en el servicio de Oncología del IMSS UMAE Hospital de Especialidades Puebla de Enero a Diciembre del 2010
- 5.- Identificar el grupo de edad predominante de pacientes con tumores de mama malignos subtipo basal en el servicio de Oncología del IMSS UMAE Hospital de Especialidades Puebla de Enero a Diciembre del 2010.
- 8.- Describir el tratamiento recibido para los pacientes con tumores malignos triple negativo.
- 9.- Describir el patrón de recurrencia así como los sitios de recurrencia para los tumores malignos triple negativo.
- 10.- Identificar la sobrevida de los paciente con tumores triple negativo.
- 11.- Establecer la relación entre el tamaño tumoral y la invasión de los ganglios linfáticos, de las pacientes con tumores malignos triple negativo y la sobrevida libre de enfermedad.
- 12.- Relacionar el tipo histológico, grado histológico, de las pacientes con tumores malignos triple negativo la con la sobrevida libre de enfermedad.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se revisó el registro de ingresos de pacientes al servicio de Oncología del IMSS UMAE Hospital de Especialidades Puebla de Enero a Diciembre del 2010 de pacientes con cáncer de mama.

Se revisaron los expedientes clínicos de los casos identificados con tumores malignos de mama triple negativo.

Se realizó la hoja de captura de datos que incluyó las variables antes mencionadas.

La captura de datos se realizó bajo el criterio de confidencialidad para los involucrados en los casos reportados.

7.1 Diseño del estudio.

Descriptivo.

- **Características del estudio:**

- a) Por la participación del investigador: observacional.
- b) Por la temporalidad del estudio: transversal.
- c) Por la direccionalidad: retrospectivo.
- d) Por la información obtenida: retrolectivo.
- e) Por la institucionalidad: unicéntrico.
- f) Por el tipo de población: homodémico.

7.2 Ubicación espacio y tiempo.

En este trabajo se estudiarán los pacientes del servicio de oncología de la unidad tumores de mama de la UMAE Gral. de división “Manuel Ávila Camacho” IMSS- Puebla, con diagnóstico de tumor malignos de mama subtipo basales, durante el periodo comprendido de Enero a Diciembre del 2010.

7.3 Estrategia de trabajo.

Se llevó a cabo una búsqueda de tumores malignos de mama triples negativos registrados en el servicio de Oncología del IMSS UMAE Hospital de Especialidades Puebla de Enero a Diciembre de 2010, una vez identificados los casos se determinará el número de que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión; se revisaron los expedientes encontrados y en la hoja de registro se recopilaban los datos necesarios, posteriormente se realizó un análisis de los datos y se discutieron los resultados para así poder establecer conclusiones de los datos obtenidos y compararlos con la literatura mundial.

7.4 Marco Muestral.

7.4.1. Población fuente.

Pacientes del Hospital de Especialidades Puebla CMN UMAE “Manuel Ávila Camacho”.

7.4.2. Población elegida.

Todos los pacientes con tumores de mama triple negativos en el servicio de Oncología del IMSS UMAE Hospital de Especialidades Puebla de Enero a Diciembre de 2010.

7.4.3 Criterios de selección.

7.4.3.1 Criterios de inclusión.

Pacientes con tumores de mama triple negativo ó subtipo basales en el servicio de tumores de mama del servicio de Oncología del IMSS UMAE Hospital de Especialidades Puebla de Enero a Diciembre de 2010.

7.4.3.2 Criterios de exclusión.

Pacientes con abandono al tratamiento.

Expedientes clínicos incompletos o extraviados.

Pacientes que presentaron diagnóstico final distinto al estudiado

7.4.3.3 Criterios de eliminación.

Pacientes que tenían otro diagnóstico.

Casos reportados antes o después del periodo establecido en el presente estudio.

7.5 Diseño y tipo de muestreo.

Determinístico.

7.6 Tamaño de la muestra.

Conveniente al investigador, para término del trabajo en el periodo establecido de Enero a Diciembre del 2010.

7.7 Variables y escala de medición.

Variable de población	Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Hoja de recolección
-----------------------	------	--------------	----------	------	---------------------

Determinantes	Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Variables del estudio	incidencia	Cuantitativa	Discreta	Númerica	Hoja de recolección
	Frecuencia	Cuantitativa	Discreta	Númerica	Hoja de recolección
	Tratamiento	Cualitativa	Nominal no binaria	Neoadyuvancia	Hoja de recolección
				Adyuvancia	
				Ambas	
				Ninguna	
	Tamaño del tumor	Cuantitativa	Discreta	Milímetros	Hoja de recolección
	Tipo histológico	Cualitativa	Nominal no dicotómica	Ductal	
				infiltrante	
				Lobulillar infiltrante	
				Mixto	
Variable Confusora	Evolución clínica	Cualitativa	Nominal	Persistencia	Hoja de recolección
				Recurrencia	
				Curación	
	Sitio de recurrencia	Cualitativa	Nominal no binaria	Pulmón	Hoja de recolección
				Hígado	
				Hueso	
				Cerebro	

7.8 Características de las variables.

Tumor de mama:

Definición conceptual.- Masa anormal de tejido que resulta cuando las células se multiplican más de lo debido o no mueren cuando debieran. Los tumores pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). También llamado neoplasia, que se localizan en la topografía correspondiente a la glándula mamaria, en cualquiera de sus 4 cuadrantes.

Definición operacional: Pacientes con presencia o ausencia de masa anormal de tejido que resulta cuando las células se multiplican más de lo debido o no mueren cuando debieran.

Tumor de mama triple negativo ó basal:

Definición conceptual.- Masa anormal de tejido que resulta cuando las células se multiplican más de lo debido o no mueren cuando debieran. Los tumores carecen de la expresión de receptores a estrógeno, progesterona y factor de crecimiento celular tipo 2. También llamado neoplasia, que se localizan en la topografía correspondiente a la glándula mamaria.

Definición operacional: Pacientes con presencia o ausencia de masa anormal de tejido que resulta cuando las células se multiplican más de lo debido o no mueren cuando debieran que se localizan en la topografía correspondiente a la glándula mamaria sin expresión de receptores hormonales y factor de crecimiento tipo 2.

Tumor:

Definición conceptual.- Masa anormal de tejido que resulta cuando las células se multiplican más de lo debido o no mueren cuando debieran. Los tumores pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). También llamado neoplasia.

Definición operacional.- Pacientes con o sin presencia de masa anormal de tejido en la glándula mamaria que ameriten tratamiento quirúrgico.

Edad:

Definición conceptual.- Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual.

Definición operacional.- Años cumplidos a la fecha actual.

Quimioterapia neoadyuvante:

Definición conceptual.- Tratamiento a base de medicamentos antitumorales, los cuales se administran como tratamiento inicial con la finalidad de disminuir a desaparecer células tumores.

Definición operacional.- Pacientes al cual se le aplicara tratamiento antitumoral con la finalidad de disminuir a desaparecer células tumores.

Quimioterapia adyuvantes:

Definición conceptual.- Tratamiento a base de medicamentos antitumorales, los cuales se administran como tratamiento secundario con la finalidad de disminuir a desaparecer células tumores.

Definición operacional.- Pacientes a los cuales se les aplicaran el tratamiento antitumoral con la finalidad de disminuir a desaparecer células tumores de forma secundaria.

Tamaño del tumor:

Definición conceptual.- Es la dimensión cuantificada en milímetros de la masa anormal de tejido que resulta cuando las células se multiplican más de lo debido o no mueren cuando debieran.

Definición operacional.- El tamaño del tumor en milímetros.

Tumores epiteliales malignos:

Definición conceptual.- Son neoplasias malignas que derivan del epitelio ductal, lobulillar ó cualquier otra histología menos frecuente (medular, coloideo, adenoideo quístico y tubular).

Definición operacional.- Pacientes diagnosticados con cualquier tipo de histología de cáncer mamario como son epitelio ductal, lobulillar ó cualquier histología menos frecuente (medular, coloideo, adenoideo quístico y tubular).

Recurrencia:

Definición conceptual.- Presencia de datos clínicos o paraclínicos de neoplasia después de un periodo libre de enfermedad de 6 meses o más.

Definición operacional.- Presencia o ausencia de evidencia clínica o paraclínica de tumor en pacientes sometidos a cualquier tipo de Mastectomía en un periodo de 6 meses o más.

Persistencia:

Definición conceptual.- Presencia de datos clínicos o paraclínicos de neoplasia sin periodo libre de enfermedad.

Definición operacional.- Pacientes sometidos a cualquier tipo de tratamiento con o sin evidencia clínica o paraclínica de neoplasia sin periodo libre de enfermedad.

Progresión:

Definición conceptual.- Presencia de datos clínicos o paraclínicos de neoplasia antes de un periodo libre de enfermedad de 6 meses.

Definición operacional.- Pacientes sometidos a cualquier tipo de tratamiento con o sin evidencia clínica o paraclínica de neoplasia antes de un periodo libre de enfermedad de 6 meses.

Sobrevida:

Definición conceptual.- Tiempo que transcurre entre el termino del ultimo tratamiento antitumoral hasta la muerte por cualquier causa del paciente

Definición operacional.- Paciente que ha presentado un periodo de tiempo determinado entre el ultimo tratamiento antitumoral y la muerte del mismo.

7.9 Método de recolección de datos.

Llenar hoja de recolección de datos.

7.10 Técnica y procedimiento.

Se llevó a cabo la búsqueda de casos de tumores malignos de la glándula mamaria sin expresión de receptores de estrógeno y progesterona así como receptor de crecimiento epidérmico, del servicio de Oncología del IMSS UMAE Hospital de Especialidades Puebla de Enero a Diciembre de 2010, una vez identificados los casos se determinará el número de casos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión; se revisarán de los expedientes encontrados y en la hoja de registro se recopilarán los datos necesarios, posteriormente se realizó análisis de los datos y discusión de los resultados para así poder establecer conclusiones de los datos obtenidos y compararlos con la literatura mundial.

7.11 Análisis de datos.

Se utilizó estadística descriptiva, para variables cualitativas y cuantitativas. El análisis de significancia estadística se realizará por el Test de Chi cuadrada con una P menor o igual a 0,05. Se usó el test de Student para la comparación de medidas de variables numéricas. Por último se realizará el análisis de supervivencia por el método de Kaplan – Meyer.

8. LOGÍSTICA

8.1 Recursos humanos.

Investigador principal.

Asesores expertos

8.2 Recursos materiales.

Expedientes clínicos

Material bibliográfico recopilado

Hojas de recolección de datos

Papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico

8.3 Recursos financieros.

Recursos propios del investigador principal

Recursos del Hospital de Especialidades Puebla.

8.4 Consideraciones éticas.

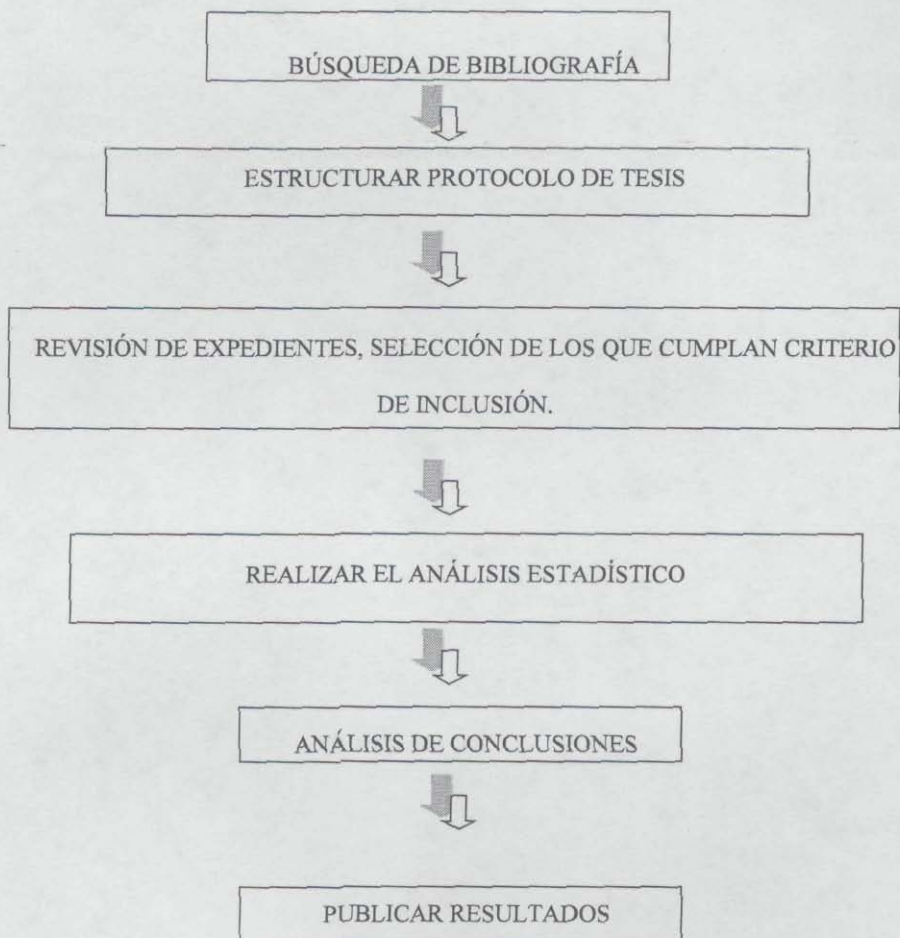
Cumple con los criterios de la Ley General de Salud en su artículo 17, fracción 1.

En la presente investigación no existen riesgos mayores para los sujetos de estudio ya que la investigación es de revisión de los expedientes no requiere de consentimiento informado.

9.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

FECHA/ ACTIVIDAD	MARZO/ABRIL 2013.	MAYO/JUNIO 2013.	JULIO 2013	AGOSTO /NOVIEMBRE 2013.
Elaboración del protocolo		X		
Autorización por comité		X		
Recolección de información	X	X	X	X
Elaboración de la información			X	
Análisis de resultados			X	
Escritura de tesis e informes				X
Publicación				X

10.- DIAGRAMA DE FLUJO.

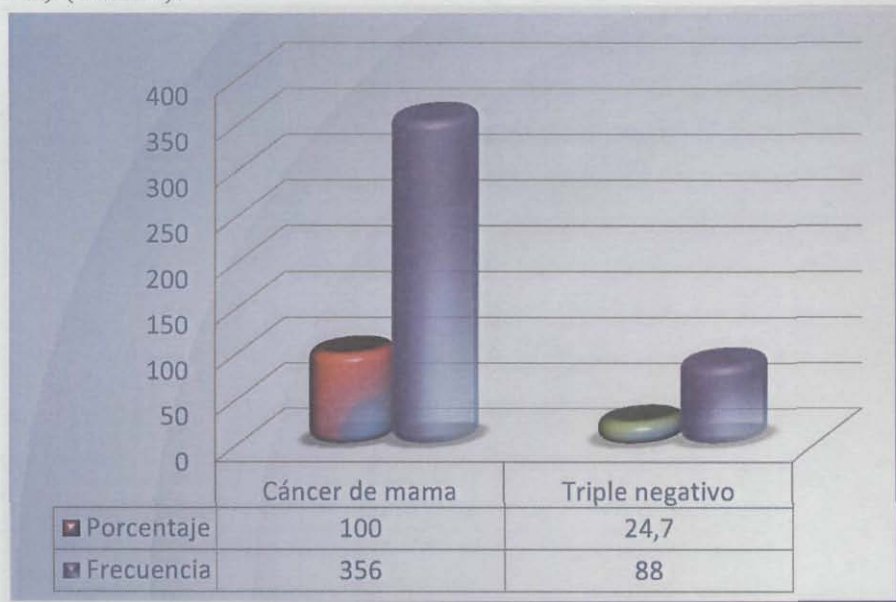


11.- RESULTADOS.

11.1.- Descripción del estudio

Se identificaron 356 paciente con diagnóstico de cáncer de mama invasivo el periodo de estudio comprendió de Enero a Diciembre del 2010, los datos se obtuvieron del archivo clínico y del archivo de reportes de patología.

De los 356 pacientes se identificaron 88 paciente con receptores de estrógeno negativo, receptores a progesterona negativos y receptores HER 2 NEU negativo que representa un 24.7 %. La media de seguimiento fue de 3.39 años (mediana de 3.41años; rango , 2.9-3.8 años). (Grafica 1).



GRAFICA 1. FRECUENCIA DE TUMORES TRIPLE NEGATIVO

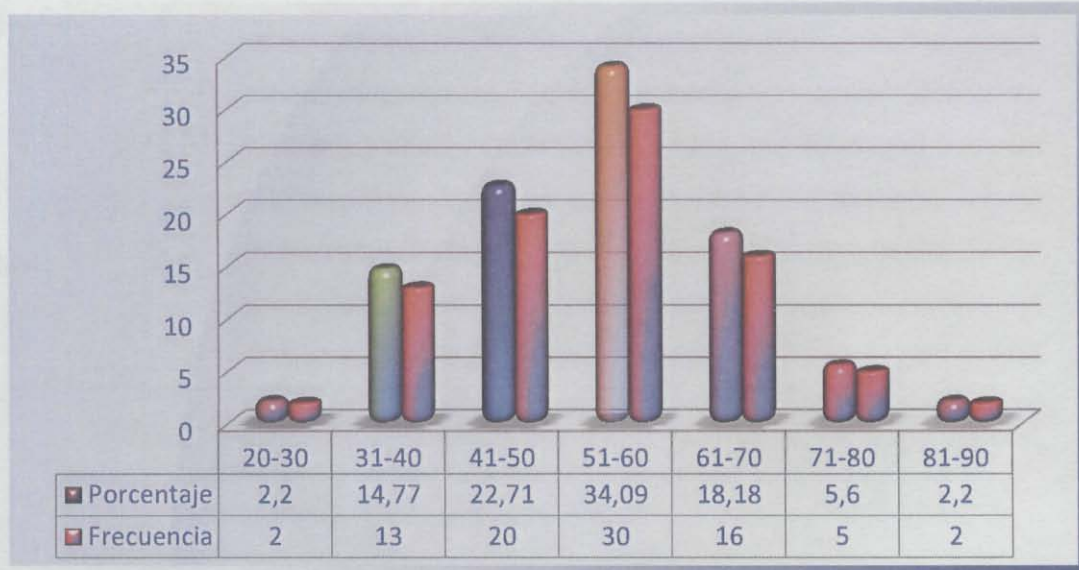
11.2 Características clínicas

La media de edad fue de 52.7 años, la mediana fue de 52.5 años y la moda fue de 52 años, el grupo de edad dominante fue de 51 a 60 años 30 pacientes (34.09%), después 20 pacientes en el grupo de 41-50 años (22.71%), los grupos de edad con menor número de pacientes fueron los extremos de 20 a 30 y de 81-90 con 2 pacientes cada uno (2.2). Se aplicó la prueba no paramétrica binomial de una muestra con una $P < 0.001$ para el grupo de edad de 51-60 años. (Tabla 1). (Gráfica 2).

Edad de pacientes. Medidas de Tendencia Central.

Media	52.74
Mediana	52.5
Moda	52

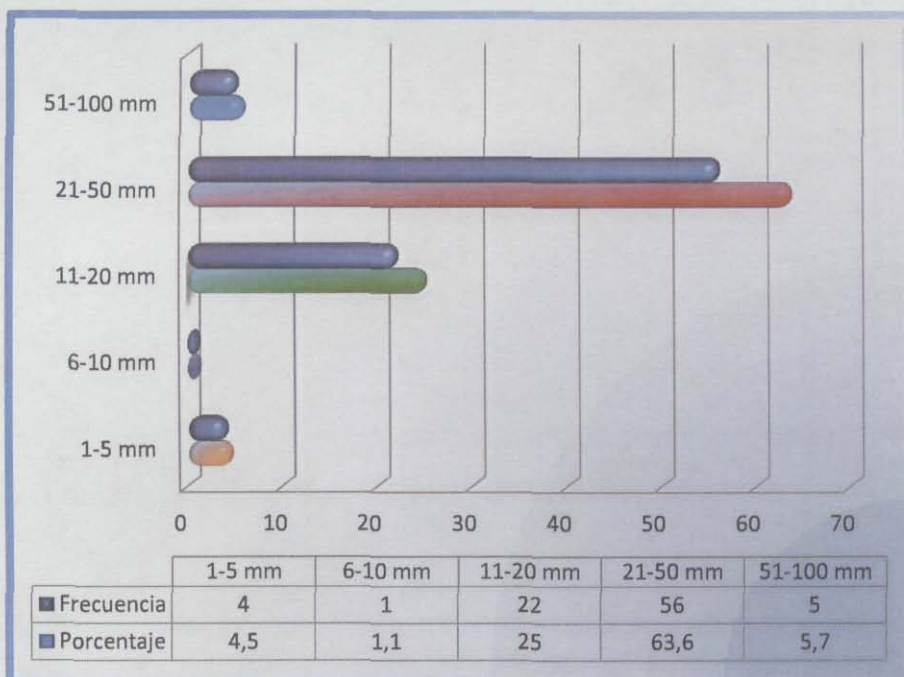
TABLA 1. EDAD DE PACIENTES



GRAFICA 2. EDAD EN GRUPOS.

Tamaño de tumor.

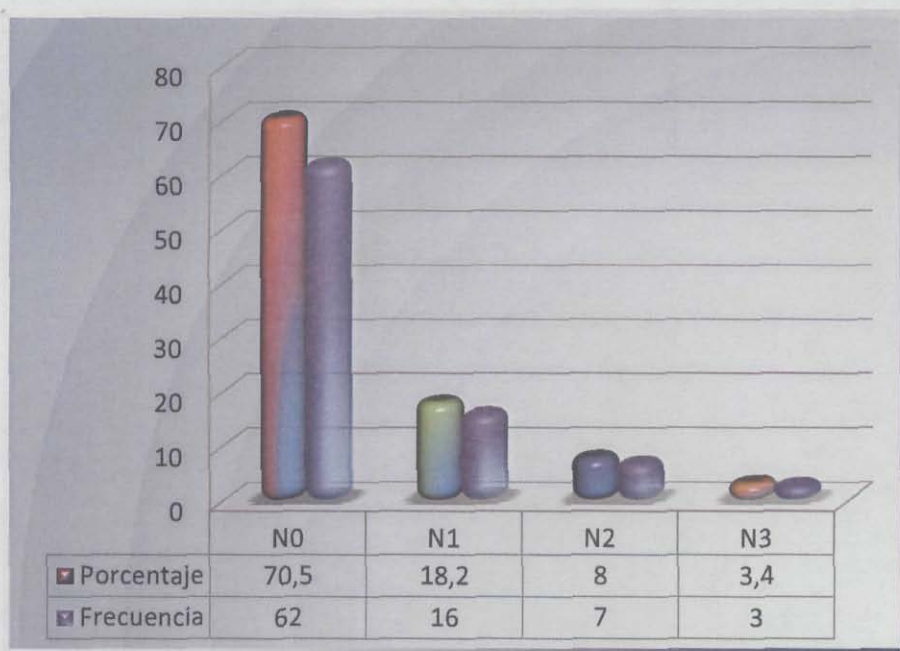
El tamaño de tumor se midió en milímetros y se agrupo en 5 rangos por lo que la presentación clínica mas importante fue la de tumores que miden entre 21-50 mm con 56 pacientes (63.6%), después en frecuencia el grupo de 11-20 mm con 22 pacientes (25%), clínicamente 80 pacientes tenían tumor palpable (90.9%), 8 pacientes no presentaban tumor palpable y su detección fue mediante mastografía. Se aplicó la prueba de Chi cuadrada para muestra única con un $P < 0.001$ ya que los tumores triples negativos tuvieron una fuerte asociación con un tamaño de 21-50 mm. (Grafica 3).



GRAFICA 3. GRUPOS POR TAMAÑO DE TUMOR

Estado Ganglionar.

El estado ganglionar en los pacientes con triple negativo se presentó con más frecuencia N0 para 62 pacientes (70.5%), N1 16 pacientes (18.2%), siendo N2 y N3 las presentaciones menos frecuentes con 7 y 3 casos respectivamente. Los pacientes N3 fueron por el número de ganglios en el reporte de patología ya que clínicamente ningún paciente tenía actividad fuera de axila. Se aplicó la prueba de Chi Cuadrada de muestra única con una $P < 0.001$ ya que los tumores triple negativo se asociaron con un riesgo bajo de ganglios linfáticos positivos. (Grafica 4).

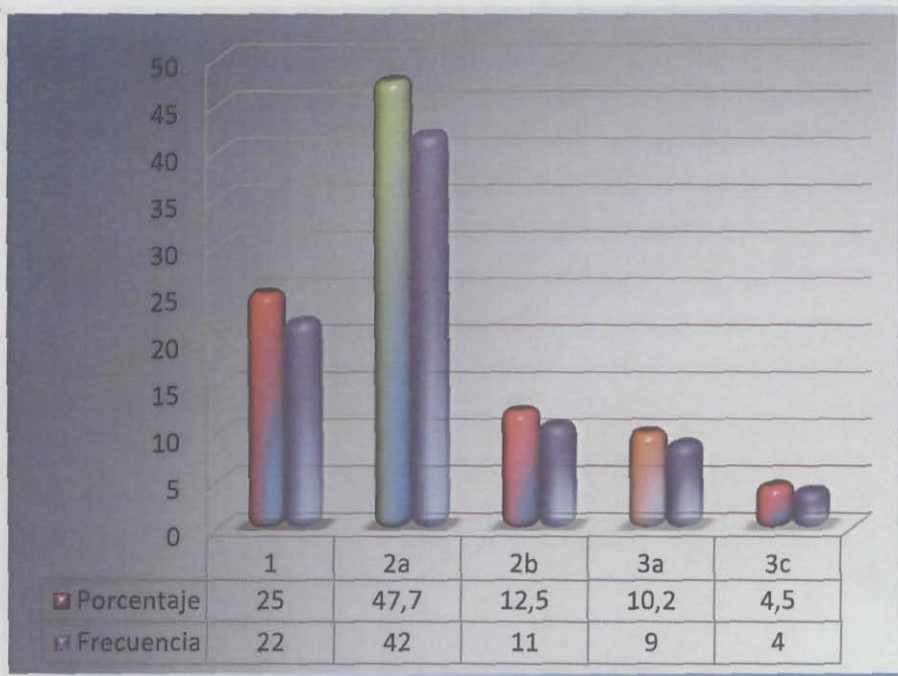


GRAFICA 4. ESTADO GANGLIONAR

Etapas clínicas.

Tomando en cuenta la etapa clínica la 2 A con 42 paciente(47.7%) fue la más frecuente, la etapa clínica 1 con 22 pacientes (25%), las etapas clínicas de 2b-3c menos frecuentes con 11, 9 y 4 pacientes respectivamente en conjunto representando un 27 %.

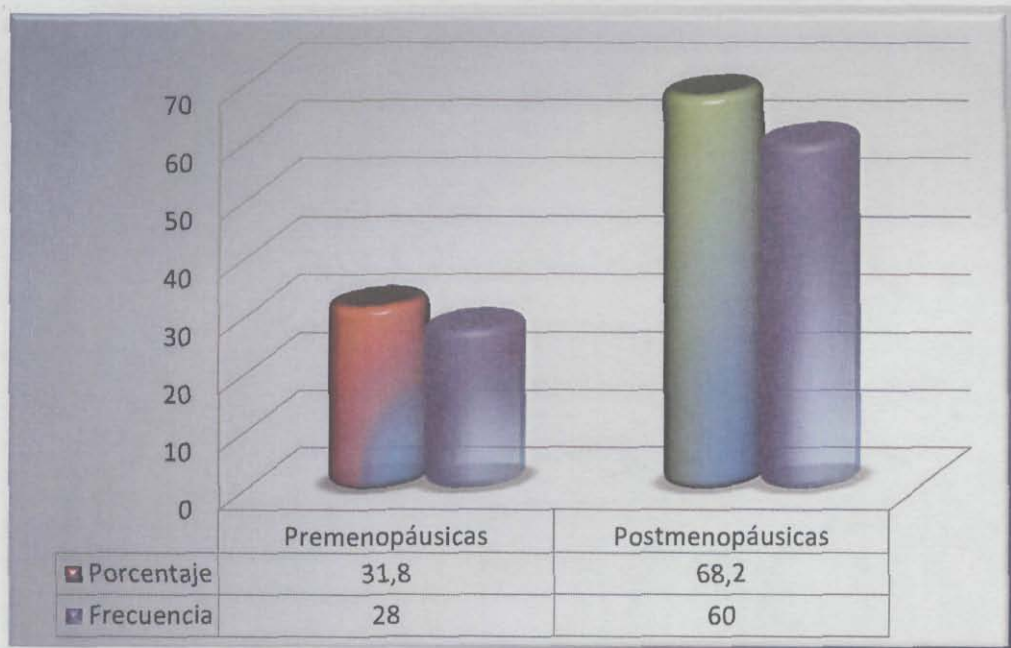
Se aplicó la prueba estadística de Chi Cuadrada de una muestra con una $P < 0.001$ y se encontró una relación importante con la etapa clínica 2 A, y si tomamos en cuenta la frecuencia de la etapa clínica 1, tendríamos un 73 % de pacientes con enfermedad temprana. (Grafica 5).



GRAFICA 5. ETAPAS CLÍNICAS

Estado menopáusico.

El estado menopáusico se recopiló en dos grupos el postmenopáusico de mayor tamaño con 60 pacientes (68.2%), y el premenopáusico con 28 pacientes (31.8%), esta variable en particular se tomó en cuenta para buscar alguna relación existente con alguna otra variable. Aplicamos la prueba no paramétrica binomial de una muestra encontrando una $P < 0.001$, ya que se relacionó en nuestra población a los tumores triples negativos con un estatus postmenopáusico lo cual es algo muy importante para tomar en cuenta el tratamiento y el seguimiento de estas pacientes. (Gráfica 6).



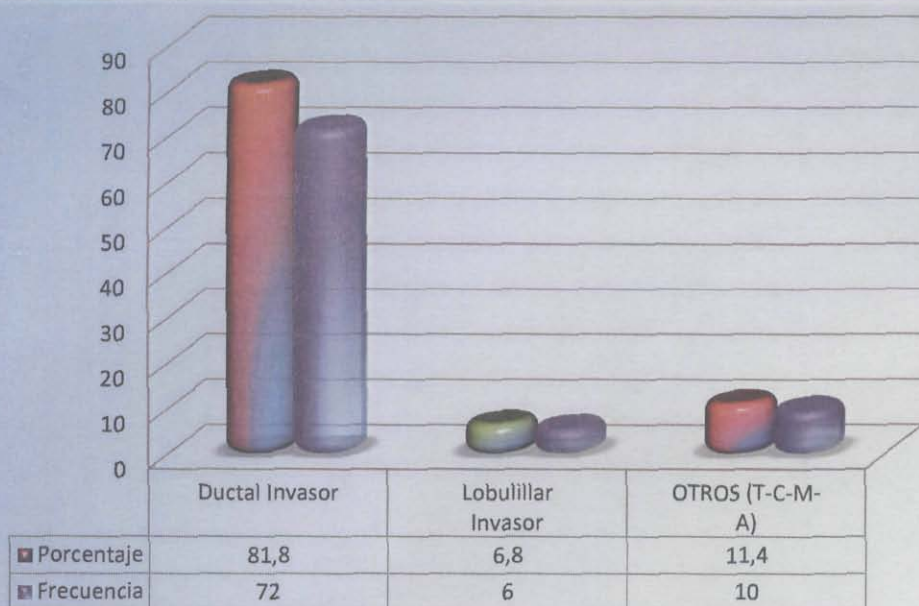
GRAFICA 6. ESTADO MENOPÁUSICO.

11.3 Características patológicas.

Subtipo histológico

Se dividieron los subtipos histológicos en 3, el ductal invasor como el tipo predominante con 73 pacientes para un 81.8 %, lobulillar invasor con 6 pacientes para un 6.8% y por ultimo se agruparon las variantes histológicas menos frecuentes y que además demuestran un comportamiento clínico de mejor pronóstico con 10 pacientes para un 11.4 %.

Se aplicó la prueba estadística de Chi Cuadrada de una muestra con una $P < 0.001$, ya que los tumores triple negativo al igual que los otros subtipos moleculares cuentan con una variable histológica Ductal Invasora como principal presentación. (Grafica 7).

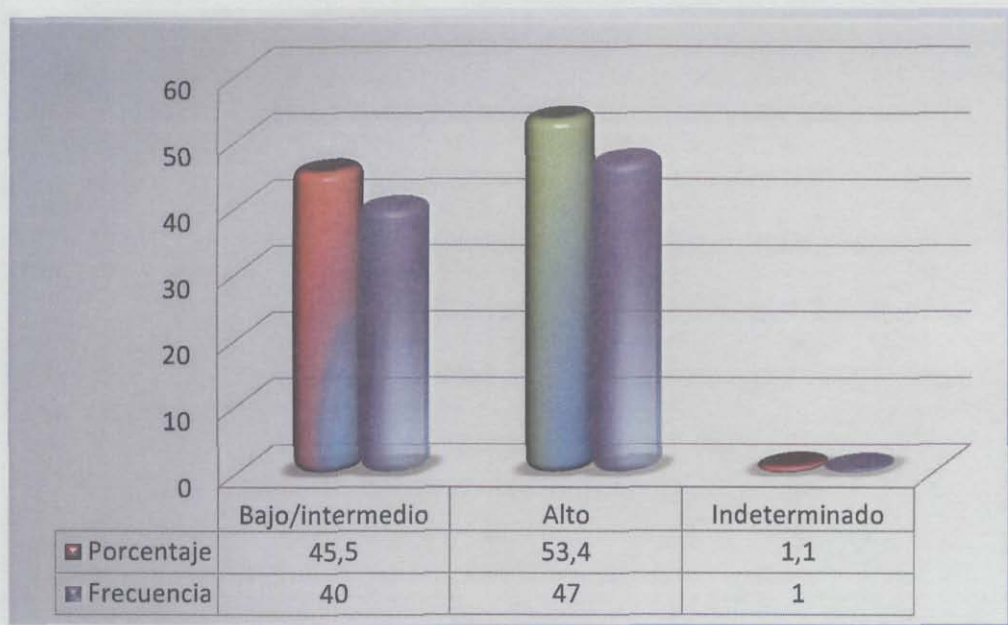


GRAFICA 7. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS.

Grado histológico.

El grado histológicos de agrupo en 3 categorías y el bajo e intermedio se colocaron e un mis grupo debido a que grado intermedio tuvo una muy baja incidencia. El grado alto que fue el grupo mas importante con 47 pacientes para un 53.4 %, el bajo/intermedio con 40 pacientes para un 45.5 %, y solamente se reporto un caso indeterminado para un 1.1 %.

Se aplicó la prueba estadística de Chi Cuadrada de una muestra encontrando una $P < 0.001$ ya que lo tumores triples negativos tuvieron un alto grado como principal presentación patológica. (Grafica 8).

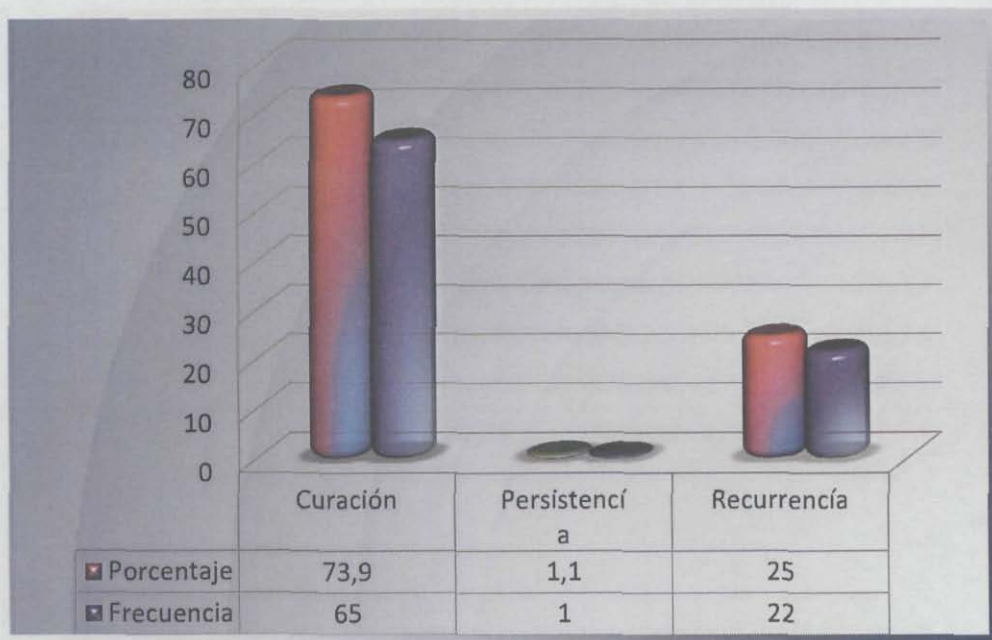


GRAFICA 8. GRADO HISTOLÓGICO.

Evolución clínica

En cuanto a la evolución clínica la dividimos en 3 categorías Curación Persistencia y recurrencia, hasta el día de corte del estudio 65 pacientes para un 73.9% no tenían datos clínicos ni por imagen de enfermedad, en cuanto a la recurrencia se presentó en 22 pacientes que representan un 25% del total de pacientes triple negativo y solamente una paciente presento persistencia la cual representó 1.1%.

La prueba estadística de Chi Cuadrada de una muestra mostro una $P < 0.001$, ya que la mayoría de los pacientes no tenían datos de actividad tumoral posterior al tratamiento. (Grafica 9).



GRAFICA 9. EVOLUCIÓN CLÍNICA.

Patrón de recurrencia por órgano.

En nuestro estudio 65 pacientes que representan un 73.9% no habían presentado recurrencia, se tienen 23 recurrencias de las cuales la recurrencia a pulmón fue de 7 pacientes para un 8 %, la recurrencia a hueso y SNC fue similar con 5 pacientes cada una para un 5.7 %, a hígado 3 pacientes para 3.4 %, y otros que fueron recurrencia local a piel fueron 3 para un 3.4 %, la recurrencias se documentaron por métodos clínicos y por radiológicos.

Se aplicó la prueba estadística de Chi cuadra de una muestra encontrando una $P < 0.656$ lo que nos habla de la no existencia entre la recurrencia por órgano y los tumores triples negativos

Así mismo se realizó un subanálisis con pruebas no paramétricas para los pacientes con recurrencia sin tomar en cuenta el órgano en específico.

La prueba binomial de una muestra en la que tomamos en cuenta el tamaño del tumor en milímetros se encontró una $P < 0.035$ significativa en las pacientes con recurrencia con las que tenían un tamaño tumoral mayor de 21 mm, tanto para el grupo de 21-50 mm como para el grupo de 51-100 mm.

Aplicamos también la prueba estadística de Chi Cuadrada de una muestra para ver si existía o no impacto en relación al grado histológico y la recurrencia, encontrando una $P < 0.004$ significativa, por lo que existe una relación con impacto estadístico entre las pacientes con recurrencia y el grado histológico alto tumoral.

Para buscar la relación existente entre la recurrencia y el estado menopáusico utilizamos la prueba no paramétrica de McNemar de muestras relacionadas encontrando una $P < 0.001$ significativa con lo cual tenemos que los tumores de mama triple negativo con recurrencia se encuentran más en pacientes postmenopáusicas. (Grafica 10).



GRAFICA 10. PATRÓN DE RECURRENCIA POR ÓRGANO.

12. Discusión.

En un año se reportaron 356 casos nuevos de cáncer de mama en nuestro hospital, de estos 88 casos fueron tumores triple negativo, siendo un porcentaje mayor a los reportados en los demás estudios y que nos permitieron describir las características clínicas, patológicas y patrones de recurrencia, la sobrevida fue la única variable que no se pudo estudiar ya que hasta el momento del corte en el estudio no se habían reportado muertes, los estudios comentan que aquellas pacientes que presentaron recurrencia durante los primeros dos años a cualquier órgano la sobrevida a 5 años es muy baja. Las causas por las cuales la frecuencia de los tumores de mama triple negativo es mayor, no se tiene clara, aunque podríamos sospechar que el índice de masa corporal podría tener relación con esta condición (1).

Nuestra población tomó en cuenta únicamente a paciente de raza hispana y el número de casos fue mayor representado un 24.7% en comparación al estudio mas importante retrospectivo hecho por Lin y Col en el 2012, en el que reportan que la raza negra y caucásica eran las que presentaban con mayor frecuencia este subtipo de tumor, la explicación de esto se debe muy probablemente a que los pacientes de raza hispana incluidos en este estudio fue un pequeño porcentaje reportando por año solamente 31 casos (26).

Millikan y col en el 2008 describió las características epidemiológicas relacionadas al cáncer de mama triple negativo, encontró que el cáncer de mama triple negativo era más frecuente en pacientes jóvenes y premenopáusicas así como en paciente raza negra, en su artículo comenta que el cáncer de mama triple negativo se podría disminuir evitando situaciones como obesidad y promoviendo la lactancia materna (4).

Posteriormente Lin y Col reportaron de un total de 2569 casos triples negativos que la edad media de presentación fue de 52 años y el estado postmenopáusico fue más frecuente para 1432 casos, en nuestro estudio al igual que el de Lin la media de edad fue de 52 años, pero existe una gran diferencia en cuanto al estado menopáusico ya que el estado postmenopáusico fue el más frecuente como lo hemos descrito previamente, siendo una de las principales diferencias que demostró nuestro estudio con respecto al resto del mundo que reportan los mismo resultados (26).

En cuanto al tamaño del tumor Dent R. y col; encontraron que la presentación clínica más frecuente fue menor de 2 cm al igual que Lin y col; la población de nuestro estudio demostró que la presentación clínica más frecuente era con tumores de 21-50 mm, esto pudiera explicarse por los métodos de pesquisa, ya que en otros países desarrollados el sistema de salud es de mucha mejor calidad, y el acceso de las pacientes a estudios mastograficos es mayor, mientras que en el nuestro aun existen una gran parte de la población que no tiene acceso a una atención médica adecuada y mucho menos a programas de medicina preventiva como lo son los estudios mastograficos (8).

Los reportes de Lin y Den demostraron que los tumores triples negativos tienen una menor frecuencia de compromiso linfático, esta condición se cumplió en la raza hispana ya que la mayoría de nuestras pacientes no tenían a la exploración física compromiso a nivel axilar.

A pesar de que el tamaño del tumor era mayor en nuestro grupo de pacientes la axila clínicamente negativa fue la presentación mas frecuente (26).

Chan Jk y col al igual que Lin y col, reportan características patológicas similares en cuanto al subtipo y el grado histológico en raza caucásica y negra, en nuestro estudio con población hispana estas características patológicas se cumplieron, ya que el subtipo histológico ductal infiltrante sin patrón específico de alto grado fue el más frecuente, o cual se podría relacionar con el comportamiento clínica agresivo que tienen estas pacientes (15, 26).

Gonzalez-Angulo AM y col reportaron en su estudio que los pacientes con tumores triples negativos, que tenían un tamaño menor a 1 cm, presentaban una incidencia alta de recurrencia, Foulkes WD y col reportaron recurrencias mayores a Pulmón mientras que Lin y col, reportaron mayor número de recurrencias a nivel de sistema nervioso central, en nuestra población al igual que Foulkes WD las recurrencias fueron a Pulmón y en segundo lugar a sistema nervioso central (12), en múltiples estudios la recurrencia tiene una relación directa con la mortalidad y sobre todo en tumores triples negativos con recurrencias a sistema nervioso central como lo reportó Lin, lo que aumenta el mal pronóstico y la probabilidad de muerte, tal vez sea una de las razones por las cuales en nuestra población hasta el corte del estudio no había mortalidad ya que las recurrencias eran a nivel pulmonar y esto se relaciona con un mejor pronóstico y una menor mortalidad (6,24,26).

En nuestro estudio tuvimos además la oportunidad de hacer un análisis de los 23 casos de recurrencia y observamos que el grado histológico y el tamaño del tumor como factores ya conocidos o clásicos para recurrencia estaban presentes, pero además observamos que las pacientes que recurrieron eran principalmente postmenopáusicas, teniendo el doble de probabilidad que aquellas pacientes con un estado premenopáusico. De las paciente que presentaron recurrencia a sistema nervioso central que fueron 5, 4 de estas pacientes fueron postmenopáusicas y solo 1 premenopáusicas, esto tiene un impacto importante, ya que a nivel mundial estas pacientes tienen un peor pronóstico y mortalidad mas alta (26).

Entre el grupo de pacientes con tumores de 21-50 mm y postmenopausicas en la población mexicana, la posibilidad de presentar recurrencia local o a distancia es significativa, lo cual nos puede ayudar en el tratamiento inicial de estas pacientes, y además debemos de tener una vigilancia enfocada en los sitios de recurrencia reportados con más frecuencia para este tipo de tumor.

El tamaño del tumor y el estado postmenopáusico en nuestra población tienen una marcada relación a tumores de mama triple negativos, la cual es distinta a la reportada a nivel mundial como se ha descrito previamente. Así mismo, ante la presencia de enfermedad triple negativo en una mujer postmenopáusicas con un tumor entre 2 y 5 cm la posibilidad que presente una recurrencia a nivel de SNC es un 25 %, tomando en cuenta a todas aquellas pacientes que recurrieron, esto tiene importancia clínica, ya que estas pacientes tienen un peor pronóstico (26).

Además debería considerarse la posibilidad de recurrencia en aquellas pacientes con tumor palpable y triple negativo hasta un 13 %. De las pacientes que presentaron recurrencia, aquellas que fueron a sistema nervioso central fueron postmenopáusicas subtipo histológico ductal infiltrante y el tumor media de 2 a 5 cm, estas características se presentaron en las 4 pacientes de nuestro estudio y son datos que podemos tomar en cuenta para tener una sospecha clínica importante en nuestra población.

Por lo anterior encontramos sumamente valioso realizar estudios no solamente de esta patología en particular en población hispana, sino también de otras patologías que como esta pudieran tener características únicas que no se encuentran en otra población.

13.- Conclusiones.

- 1.- El cáncer de mama triple negativo en México tiene una mayor frecuencia, que en el resto del mundo.
- 2.- En México este tipo de tumor se presenta clínicamente con un mayor tamaño.
- 3.- El estado menopáusico en las pacientes mexicanas con cáncer de mama triple negativo no es el mismo que en las pacientes a nivel mundial, ya que la mayoría de nuestras pacientes son postmenopáusicas.
- 4.- Las características patológicas de las pacientes mexicanas con tumores triple negativo son las mismas que las de otros países tomando en cuenta solamente al subtipo y al grado histológico.
- 5.- En pacientes mexicanas los patrones de recurrencia son parecidos a los reportados a nivel mundial, aunque en nuestra muestra el sitio más frecuente fue pulmón, las recurrencias a nivel de sistema nervioso central fueron las que ocuparon el segundo lugar.
- 6.- No hubo mortalidad hasta el día de corte del estudio, pero consideramos que las pacientes que ya presentaron recurrencia tendrán un mal pronóstico.
- 7.- Por lo anterior consideramos que con base en los hallazgos de nuestro estudio, debemos de tener un tratamiento adecuado en pacientes con tumores de mama triple negativo, una vigilancia muy detallada y cuidadosa en las pacientes que presenten esta condición.

14.- ANEXOS.

14.1 Hoja de recolección de datos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICOPATOLÓGICAS, PATRONES DE
RECURRENCIA Y SOBREVIDA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE
NEGATIVO EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL
GENERAL MANUEL ÁVILA CAMACHO**

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Servicio de Cirugía Oncológica.

NOMBRE:	AFILIACIÓN:
DX:	FECHA:

A.- Incidencia:

- 1.- Tumor de glándula mamaria si: _____ no: _____
2.- Tumor triple negativo ó basal: si: _____ no: _____

B.- Características clínicas:

- 1.- Tumor: si: _____ no: _____
2.- Glanglios palpables: si: _____ no: _____

C.- Edad: _____ años.

D.- Tratamiento:

- 1.- Quimio Neoadyuvante si: _____ no: _____
2.- Quimio adyuvante: si: _____ no: _____
3.- Ambos: si: _____ no: _____
4.- Ninguno: si: _____ no: _____

G.- Tamaño del tumor: _____ milímetros.

I.- Tipo histológico:

- 1.- Tumor ductal invasor: si: _____ no: _____
2.- Tumor lobulillar invasor: si: _____ no: _____
3.- Tumor de otros: si: _____ no: _____
4.- Tumor mixto Ductal/ lobulillar: si: _____ no: _____

J.- Evolución Clínica:

- 1.- Curación: si: _____ no: _____
2.- Persistencia: si: _____ no: _____
3.- Progresión: si: _____ no: _____

**K.- Recurrencia: _____ menos 12 o mas 12 meses
Sitio _____**

L.- Sobrevida en meses: _____ meses

L.- Observaciones

14.2 Carta de consentimiento informado.

No se requiere carta de consentimiento informado ya que se trata de un estudio descriptivo.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Swain S Triple-negative breast cancer: Metastaic risk and role ofplatinum agents. ASCO Clinical Science Symposium. 2008.
2. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control* 2009; 20:1071-1073.
3. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2568-2581.
4. Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109:123-126.
5. Sorlie T, Tibishirinai R, Parker J, Hastie T, Marron J, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent Res Treat 2009; 110: 145-149.
6. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17:1082-1084.
7. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137:307-309.
8. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4429-4430.
9. Collett K, Stefansson IM, Eide J, et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1108-1110.
10. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1275-1276.
11. Heitz F, Harter P, Traut A, Lueck HJ, Beutel B, du Bois A. Cerebral metastases in breast cancer with focus on triple negative tumors. *J Clinical Oncology* 2008; 26: 1010-1015.
12. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1938-1940.
13. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, et al. How basal are triple negative breast cancers *Int J cáncer* 2008; 123: 236-240.
14. Cleator S, Heller W, coombes R. Triple negative breast cancer: Therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007; 3: 235-244.
15. Chan JK. Advances in immunohistochemistry: impact on surgical pathology practice. *Semin Diagn Pathol.* 2000 Aug;17:170-177.
16. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17:1082-1085.
17. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5678-5777.
18. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2329.
- Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1938-1950.

19. 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.
20. Santana-Davila R, Perez EA. Treatment options for patients with triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol* 2010; 3:42-47.
21. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295:1658-1680.
22. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1496-1497.
23. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:1168-1169.
24. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123:149-150.
24. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27:5700-5706.
25. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:8418-8430.
26. 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; 118:5463-5469.
27. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295:1658-1659.