



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE
IXTAPALUCA**

TRABAJO TERMINAL

**“ANÁLISIS DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN EL PRONÓSTICO Y
SOBREVIDA DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

QUE PRESENTA LA MÉDICA CIRUJANA Y PARTERA

MARLENE OROZCO CABALLERO

ESP. Y SUB ESP. LEOPOLDO ENRIQUE GATICA GALINA
GINECÓLOGO ONCÓLOGO

DIRECTOR CLÍNICO DEL TRABAJO TERMINAL

DR. EN C. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO
CODIRECTOR METODOLÓGICO DEL TRABAJO TERMINAL

ESP. DENISE G. DE LEÓN TRENADO
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA
CODIRECTORA METODOLÓGICA DEL TRABAJO TERMINAL

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, OCTUBRE DE 2023

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA CORDINACIÓN DE POSGRADO DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

“ANÁLISIS DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN EL PRONÓSTICO Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA QUE SUSTENTE LA MEDICA CIRUJANA Y PARTERA:

MARLENE OROZCO CABALLERO

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE 2023.

POR LA UNIVERIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M. C. ESP. ENRIQUE ESPINOSA AQUINO

DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA

JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA

COORDINADORA DE POSGRADO

POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

M. C. ESP. ALMA ROSA SÁNCHEZ CONEJO

DIRECTORA GENERAL DEL HOSPITAL REGIONAL

DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

DR. EN C. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO

DIRECTOR DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN Y

CODIRECTOR METODOLÓGICO DEL TRABAJO TERMINAL

ESP. Y SUB ESP. LEOPOLDO ENRIQUE GATICA GALINA

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA, PROFESOR TITULAR

DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR CLÍNICO DEL TRABAJO TERMINAL

ESP. DENISE G. DE LEÓN TRENADO

ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

CODIRECTORA METODOLÓGICA DEL TRABAJO TERMINAL



Ixtapaluca, Estado de México, a 18 de octubre de 2023

Asunto: Carta de liberación de proyecto terminal.

Dra. Marlene Orozco Caballero
Médico residente de la especialidad en Ginecología y Obstetricia
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Para los efectos administrativos que haya lugar, me certificar que la **Dra. Marlene Orozco Caballero**, médico residente de 4to grado de la Especialidad Médica en Especialidad en Ginecología y obstetricia correspondiente al ciclo académico 2019-2023, con aval académico de la **Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH)** concluyo satisfactoriamente su **proyecto terminal** para la obtención de título de medico especialista, que lleva por título: **"Análisis del índice de masa corporal en el pronóstico y sobrevida de pacientes con cáncer de mama triple negativo"**.

Por lo anterior, para los efectos que convengan a la interesada se emite la presente carta de liberación e impresión de proyecto terminal.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Dr. Gustavo Acosta Altamirano
Director de plantación, enseñanza e investigación.
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.



AGRADECIMIENTOS

Principalmente agradezco a Dios que me ha permitido llegar a este momento de mi vida, que me ha dado la fortaleza para seguir adelante día a día a pesar de las adversidades.

Agradezco infinitamente el apoyo incondicional de mi familia, por su comprensión, acompañamiento y amor en todo momento a lo largo de todos estos años, en especial a mi amado esposo Manolito, mi hija Sofía quien ha sido mi mayor motor para seguir adelante, para nunca rendirme y ser un gran ejemplo para ella, a mis padres, hermanos, a mis suegros y cuñado que nunca me han soltado en este largo camino, todo esto fue posible gracias a ellos, es un logro compartido

Agradezco también a cada uno de mis maestros a lo largo de mi formación, tanto de mi sede: Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca y del Servicio Social: Hospital General de Chalco, por toda su dedicación, paciencia y enseñanza, todos han sembrado una semillita de aprendizaje muy valioso dentro de mi formación médica y como persona, me llevo lo mejor de ustedes. Así mismo agradezco a todas las personas que estuvieron presentes en este periodo de mi vida, grandes amigos de la residencia, en especial a Karen amiga enterneada, que siempre ha estado presente y nos hemos acompañado a lo largo de toda la residencia y por todas las cosas vividas y aprendidas juntas.

También quiero agradecer a todos mis maestros que me asesoraron y pusieron su granito de arena, aportaciones y enseñanzas en este trabajo de tesis, en especial al Maestro Carlos, gracias infinitas.

“TU CARÁCTER CREA TU DESTINO”

Heráclito

I. ÍNDICE GENERAL

I. ÍNDICE GENERAL.....	5
II. ÍNDICE DE FIGURAS	7
III. ÍNDICE DE TABLAS	8
IV. ABREVIATURAS	8
IV.I GLOSARIO.....	9
V. RESUMEN	12
VI. ABSTRAC	14
VII. MARCO TEÓRICO	
VII.I EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL DE CÁNCER DE MAMA.....	16
VII.II. EPIDEMIOLOGÍA NACIONAL	17
VII.III.FACTORES DE RIESGO	19
VII.III.I FACTORES GENÉTICOS.....	20
VII.III.II FACTORES REPRODUCTIVOS	20
VII.III.III FACTORES DE ESTILO DE VIDA	21
VII.III.IV ENVEJECIMIENTO	21
VII.IV. CARCINOGENESIS MAMARIA	22
VII.V. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA MAMARIO	24
VII.VI. CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO	25
VII.VI.I. CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO Y OBESIDAD	26
VII.VII. ANTECEDENTES.....	31
VIII. JUSTIFICACIÓN	32
IX. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
X. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	33
XI. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECIFICOS	33

XII. HIPÓTESIS	34
XIII. METODOLOGÍA	34
XIV DISEÑO DEL ESTUDIO	34
XV. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN	34
XVI. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	34
XVII. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	34
XVIII. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	35
XIX. MARCO MUESTRAL Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	35
XX. MUESTREO	35
XXI. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	36
XXII. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN	37
XXIII. ASPECTOS ÉTICOS	37
XXIV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
XXV. RESULTADOS	39
XXVI. DISCUSIÓN	47
XXVII. CONCLUSIONES	48
XXVIII. REFERENCIAS	49
XXIX. ANEXOS	56

II. INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Porcentaje de defunciones en mujeres por tumores malignos en 2021	17
Figura 2. Defunciones por cáncer de mama en mujeres de 20 años y más en el año 2021	18
Figura 3. Tasa de defunciones por Estado por cáncer de mama en mujeres de 20 años y más	19
Figura 4. Subtipos moleculares de Cáncer de mama y su aproximación por IHQ	24
Figura 5. Prevalencia de obesidad en la población de 5 años o más por sexo y grupos de edad 2018	27
Figura 6. Eje insulina-leptina-adiponectina y riesgo de CMTN	29
Figura 7. Edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo	40
Figura 8. Índice de masa corporal en la paciente con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo	41
Figura 9. Índice de masa corporal en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo y su estadio clínico	42
Figura 10. Correlación del IMC y la Sobrevida general	43
Figura 11. Estado nutricional de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo con respecto al estadio clínico con el que fueron diagnosticadas..	44
Figura 12. Expresión de Ki-67 con respecto al estado nutricional (IMC) de pacientes con cáncer de mama triple negativo.....	45
Figura 13. Correlación de IMC con la expresión de Ki-67 en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo	46
Figura 14. Relación del Estado Nutricional de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo y su estado de salud al final del estudio.....	47

III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por inmunohistoquímica (IHQ)	25
Tabla 2. Clasificación de variables.....	36

IV. ABREVIATURAS

OMS: Organización mundial de la salud
IHQ: Inmunohistoquímica
INEGI: Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática
IMC: Índice de masa corporal
RE: Receptores de estrógenos
RP: Receptores de Progestágenos
HER-2: Factor de crecimiento epidérmico humano
CMTN: Cáncer de mama triple negativo
IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
TNF: Factor de necrosis tumoral
CRP: Proteína C reactiva
WAT: Tejido adiposo blanco mamario
WHR: Relación cintura/cadera
CDIS: Carcinoma ductal insitu
EC: Estadio clínico

IV.I GLOSARIO DE TERMINOS

HER-2 (Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2). Marcador molecular (proto oncogén) que participa en la multiplicación de las células, utilizado en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama.

P53: Proteína supresora de tumores. En condiciones estresantes, p53 regula estrictamente el crecimiento celular al promover la apoptosis y la reparación del ADN. Cuando p53 muta, pierde su función, lo que resulta en una proliferación celular anormal y progresión tumoral.

IMC: indicador de la relación entre el peso y la talla. Se calcula dividiendo peso (kg)/Talla² (metros), siendo sobrepeso: IMC igual o > 25, obesidad: IMC igual o >30.

Leptina. Hormona polipeptídica producida por los adipocitos que regula el apetito y el metabolismo, tiene un papel crucial en la regulación del equilibrio energético y la masa corporal.

Adiponectina. Proteína producida por los adipocitos, funciones biológicas: mayor biosíntesis de ácidos grasos, inhibición de la gluconeogénesis en el hígado, mejora la absorción de glucosa en el músculo, mejora la resistencia a la insulina, efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antiateroscleróticos.

Angiogénesis. Formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos pre-existentes.

IGF-I. Péptido relacionado con la insulina, con acción estimuladora del crecimiento, potencia la acción de la insulina, regula la proliferación celular.

EGFR. (Receptor del factor de crecimiento epidérmico). Proteína que se encuentra en las células y que tiene una función vital al promover el crecimiento celular.

Adipoquinas. Proteínas que se sintetizan en el adipocito y desempeñan funciones en la regulación de procesos metabólicos, locales y sistémicos, cumpliendo una auténtica función endocrina (autocrina y paracrina).

Aromatasa. Enzima cataliza la conversión de testosterona en estradiol y de androstendiona en estrona, está altamente expresada en el tejido graso periférico.

MAPK. (Proteínas quinasas activadas por mitógenos). Constituyen una familia de serín/treonín quinasas activadas por factores de crecimiento y estrés.

STAT3. Familia de proteínas de factores de transcripción citoplasmáticos que participa en procesos biológicos: proliferación, supervivencia, diferenciación y angiogénesis celular.

Ciclina D1. Proteína que controla el ciclo celular, permitiendo la progresión desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular, una sobreexpresión anormal de la ciclina D1 debe conducir a una proliferación celular, ha sido hallada en neoplasias tales como cáncer de mama.

VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular). Factor de angiogénesis y permeabilidad vascular inducible por hipoxia, regula a nivel de las células endoteliales: la mitogénesis, la permeabilidad, el tono vascular y la producción de moléculas vasoactivas.

Apoptosis. Muerte celular programada que resulta en la eliminación ordenada y eficiente de células dañadas, puede desencadenarse por señales del interior de la célula, como estrés genotóxico, señales extrínsecas, unión de ligandos a los receptores de muerte de la superficie celular.

Caspasa 9. Proteasa iniciadora de la vía intrínseca de apoptosis.

P21. Proteínas en la superficie interna de la membrana celular, actúan como interruptores moleculares binarios en vías de señalización que influyen el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis.

Akt. Grupo enzimático que participan en procesos relacionados con el crecimiento, supervivencia, progresión y crecimiento celular, también promueve la angiogenesis.

Fosforilación. Proceso por el cual se produce la fosforilación de ADP a ATP por transferencia de un grupo fosfato, desde un sustrato.

Serpine 1. Receptor acoplado a proteína G con 7 dominios transmembrana.

SNAI2. Factor de transcripción que promueve la metástasis, mejora la movilidad e invasión celular y promueve la supervivencia de las células metastásicas.

IL-6. Citocina con efectos proinflamatorios y antiinflamatorios, producida por: macrófagos, monocitos, fibroblastos y células endoteliales, regula la respuesta inmunológica, participa en la hematopoyesis y en las reacciones de fase aguda.

IL-8. Citocina que favorece su degranulación y estimular la fagocitosis, pertenece a un grupo de quimiocinas que intervienen en la inflamación, induce la quimiotaxis y activación celular.

TNF- α . Citocina inflamatoria producida durante la inflamación aguda, responsable de múltiples eventos de señalización que conducen a necrosis o apoptosis.

TWIST1. Proteínas que favorecen la migración metastásica de células a través de su capacidad para inducir una transición epitelio-mesenquimal.

Proteína C reactiva. Proteína plasmática de fase aguda, sintetizada en el hígado en respuesta a citocinas proinflamatorias, importante en la inmunidad innata.

Sobrevida global: Periodo de tiempo en que una persona sigue viva después del diagnóstico o tratamiento

Periodo libre de enfermedad: Periodo de tiempo sin recurrencia macroscópica a más de 6 meses después del tratamiento

Recurrencia de la enfermedad: cáncer que se erradico por completo después del tratamiento, pero posteriormente reapareció

Progresión de la enfermedad: Cáncer que nunca se erradico por completo y empeoró.

V. RESUMEN

ANTECEDENTES. El cáncer es actualmente un importante problema de salud pública de relevancia internacional, debido a su alta tasa de mortalidad. En particular el cáncer de mama durante el 2020 registró más de 2.3 millones de casos nuevos, presentando hasta 685,000 muertes por esta causa. Los principales factores de riesgo de para desarrollar cáncer de mama se encuentran el consumo de tabaco y alcohol, la alimentación poco saludable, inactividad física y la obesidad. Uno de los mecanismos en los cuales la obesidad puede participar en el desarrollo de cáncer de mama, es mediante el tejido adiposo, componente esencial de las glándulas mamarias y producción de citocinas inflamatorias.

OBJETIVOS. Analizar la posible relación entre el IMC con el pronóstico y sobrevida de las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se analizaron en forma retrospectiva los expedientes de 48 pacientes con diagnóstico de mama triple negativo atendidas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca en el periodo comprendido de enero del 2017 a diciembre 2021, se realizaron las pruebas de correlación de Spearman para las variables cuantitativas y de X^2 para las variables cualitativas considerando como significativo $p < 0.05$.

RESULTADOS. El 75% de la población total del estudio presento problemas de estado nutricional (obesidad y sobrepeso). El 77% de pacientes con cáncer de mama triple negativo se detectaron y/o captaron en estadio clínico avanzado (III Y IV), lo que confirma que muy pocos casos son diagnosticados en fases tempranas, así mismo el 25% de nuestra población de estudio se detectó en Estadio clínico IV, con mal pronóstico a corto plazo. La edad media de los pacientes fue de 51.5 ± 12 (30-87), lo que confirma una edad más joven respecto a los cánceres hormodependientes.

CONCLUSIONES.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la presente investigación se concluye que el IMC y el estado nutricional de la las paciente con CMTN, no presenta relación con la etapa clínica al momento del diagnóstico, sin embargo es importante mencionar que el IMC no discrimina el porcentaje de adiposidad y porcentaje muscular, por lo cual es una herramienta simple que nos arroja poca información sobre el estado metabólico y adiposidad de las pacientes, por lo que para futura investigaciones se requieren otras herramientas más especializadas como la relación cintura cadera, o la circunferencia de la cintura, que son medidas específicas de la adiposidad central o abdominal.

Se confirma que el cáncer de mama triple negativo se presenta en edades más tempranas respecto a tumores hormono dependientes.

Se confirma a través de los datos obtenidos en este estudio la prevalencia de sobrepeso y obesidad, lo que nos lleva a sugerir este factor como un factor que este estado perpetúa un estado proinflamatorio constante que podría favorecer el crecimiento tumoral continuo, reduciendo la eficacia del tratamiento.

De toda la población estudiada de cáncer de mama en el Hospital Regional de Especialidad de Ixtapaluca en el Periodo comprendido de enero del 2017 a diciembre a 2021 se comprueba la incidencia de este subtipo Histológico a mundial reportada por diversos autores del 15-20%, y para dicho estudio en este periodo de tiempo representó el 14.11%

Se demuestra la utilidad de desarrollar bases de datos al contar con un expediente clínico digital.

VI. ABSTRACT

BACKGROUND. Cancer is currently an important public health problem of international relevance, due to its high mortality rate. In particular, breast cancer during 2020 registered more than 2.3 million new cases, and up to 685,000 deaths from this cause. The main risk factors for developing breast cancer are obesity, tobacco and alcohol consumption, unhealthy eating and physical inactivity. Obesity can participate in the development of breast cancer by many mechanisms, but it is through adipose tissue, an essential component of the mammary glands, that inflammatory cytokines are produced and finally, within excess: cancer related.

GOALS. To analyze the possible relationship between BMI and the prognosis and survival of patients with triple negative breast cancer.

MATERIAL AND METHODS. The records of 48 patients with a diagnosis of triple negative breast cancer treated at the Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca in the period from January 2017 to December 2021 were retrospectively analyzed. Spearman correlation tests were performed for the quantitative variables. and X2 for the qualitative variables considering $p < 0.05$ as significant.

RESULTS. 75% of the total study population had nutritional status problems (obesity and overweight). 77% of patients with triple negative breast cancer were detected and/or captured in advanced clinical stages (III and IV), which confirms that very few cases are diagnosed in early stages, as well as 25% of our study population. It was detected in Clinical Stage IV, with a poor short-term prognosis. The mean age of the patients was 51.5 ± 12 (30-87), which confirms a younger age with respect to hormone-dependent cancers.

According to the results obtained in this research, it is concluded that the BMI and nutritional status of the patients with TNBC have no relationship with the clinical stage at the time of diagnosis; however, it is important to mention that the BMI does

not discriminate the percentage of adiposity and muscle percentage, which is why it is a simple tool that gives us little information about the metabolic status and adiposity of the patients, so other more specialized tools are required for future research, such as the waist-hip ratio, or the circumference of the waist, which are specific measurements of central or abdominal adiposity.

It is confirmed that triple negative breast cancer occurs at younger ages compared to hormone-dependent tumors.

The prevalence of overweight and obesity is confirmed through the data obtained in this study, which leads us to suggest this factor as a factor that this state perpetuates a constant pro-inflammatory state that could favor continuous tumor growth, reducing the effectiveness of the treatment. .

Of the entire breast cancer population studied at the Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca in the period from January 2017 to December 2021, the incidence of this Histological subtype worldwide reported by various authors of 15-20% is confirmed, and for said study in this period of time it represented 14.11%

The usefulness of developing databases by having a digital clinical record is demonstrated.

VII. MARCO TEÓRICO

VII.I EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL DE CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en todo el mundo y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial, de acuerdo a la OMS más de 2,3 millones de casos en 2020, 685 000 fallecieron por dicha enfermedad. A fines del mismo año, 7,8 millones de mujeres a las que en los cinco años anteriores se les había diagnosticado cáncer de mama seguían con vida, lo que hace que este cáncer sea el de mayor prevalencia en el mundo (World Health Organization: WHO, 2021).

Por otra parte, alrededor de la mitad de los casos se desarrollan en mujeres sin factores de riesgo a excepción del género (mujer) y la edad (más de 40 años), se estima que cerca del 70% de los tumores malignos son causados por factores ambientales, mientras que en el cáncer de mama este porcentaje alcanza el 90-95% (Kolak et al., 2017).

El impacto del cáncer de mama es mayor en los países en vías de desarrollo, donde la mayoría de las muertes por cáncer de mama ocurren en mujeres menores de 70 años. En cambio, en los países del primer mundo donde se combina la atención médica con la detección oportuna y terapias específicas, la supervivencia a cinco años supera el 90 %, mientras que en los países de ingresos bajos y medios ronda el 66 % (World Health Organization: WHO, 2021).

De acuerdo con la Organización Panamericana de la salud en América Latina y el Caribe, el cáncer de mama es el cáncer más común entre las mujeres y es el segundo en mortalidad. El mayor porcentaje de muertes por cáncer de mama ocurre en mujeres menores de 65 años (56%) en comparación con los Estados Unidos y Canadá (37%). En el 2020, hubo más de 210,000 nuevos diagnósticos de cáncer de mama en América Latina y el Caribe, y casi 68,000 muertes.

VII.II. EPIDEMIOLOGÍA NACIONAL

En México, para el 2021 se registraron 1 122 249 defunciones por cáncer, de las cuales, el 42.3 % correspondió a mujeres y el 57.6 % a hombres, el 8.1% fue debido a tumores malignos, de las cuales 7 973 muertes fueron por cáncer de mama, 99.4 % fueron mujeres y 0.6 %, hombres (INEGI 2023). De las defunciones en mujeres por tumores malignos, 17 % se debió a cáncer de mama (Figura 1). Se observa un incremento importante en el número de casos, ya que comparado con el 2009 ocurrieron 4,964 decesos atribuibles al cáncer de mama, lo que representó el 2% del total de defunciones ocurridas en mujeres.

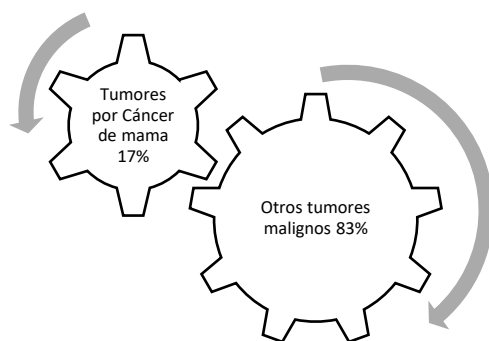


Figura 1. Porcentaje de defunciones en mujeres por tumores malignos 2021. El porcentaje se calculó con respecto al total de defunciones de mujeres por tumores malignos. (Cifras preliminares de las Estadísticas de Defunciones Registradas en 2021).

Por otra parte, la tasa de mortalidad de cáncer de mama (Figura 2) fue de 18 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años y más. La tasa más alta de defunciones por cáncer de mama se registró en las mujeres de 60 años y más, con 48.24 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años y más, la tasa más baja se presentó en el grupo de 20 a 29 años (0.74).

DEFUNCIONES POR CÁNCER DE MAMA EN MUJERES DE 20 AÑOS Y MÁS 2021.

(Tasa de defunciones por cada 100 min mujeres de 20 años y más)

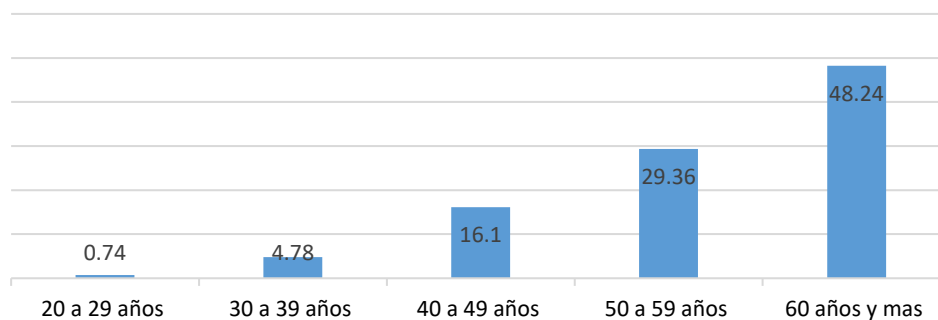


Figura 2. Defunciones por cáncer de mama en mujeres de 20 años y más en el año 2021. Se utilizó la lista mexicana de enfermedades. Se excluyen los casos en los que no se especificó la edad de la persona Fuente: Tomada y modificada de INEGI. Estadísticas preliminares de Defunciones Registrada.2021.

Aunado a esto, los estados con las tasas de mortalidad más altas fueron (Figura 3): Colima (26.94), Tamaulipas (24.49), Sonora (23.59), Chihuahua (23.07) y Ciudad de México (22.73).

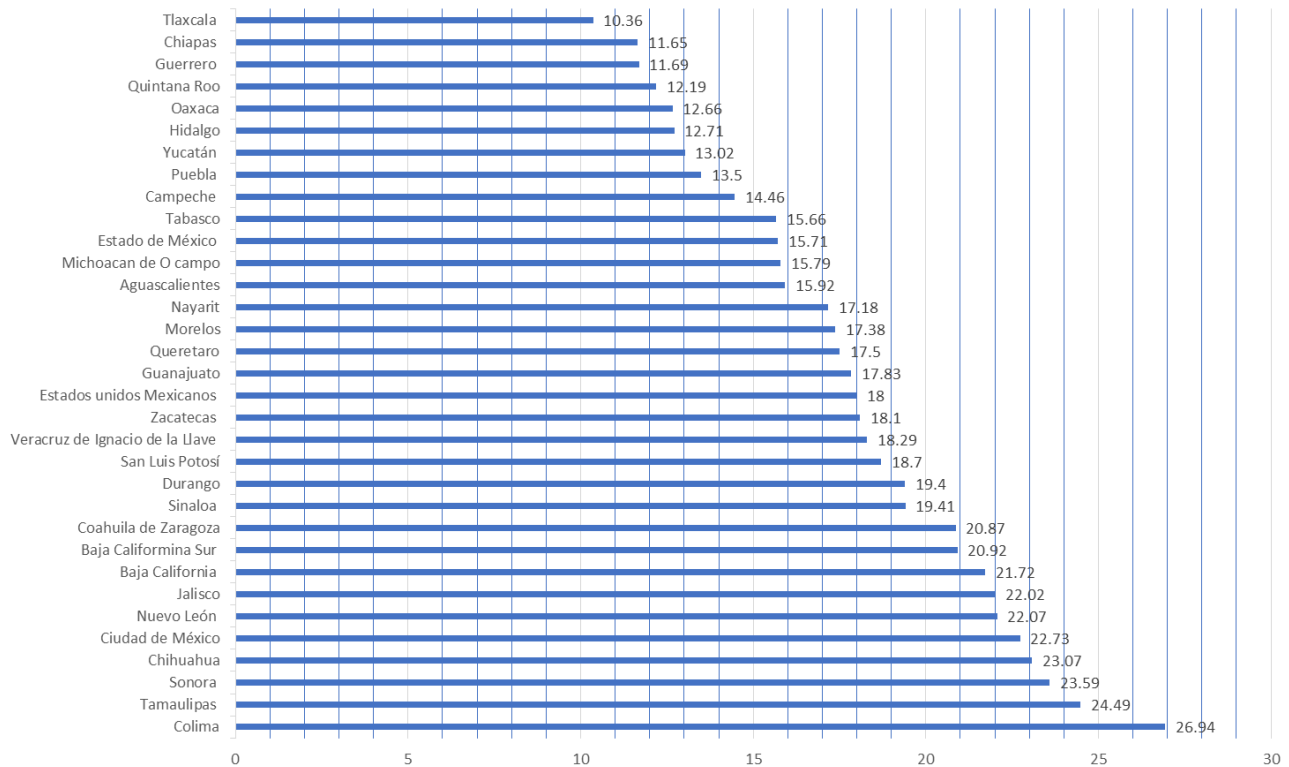


Figura 3. Tasa de defunciones por estado por cáncer de mama en mujeres de 20 años y más. (Por cada 100 mil mujeres). Tomado de: INEGI. Estadísticas de Defunciones Registradas, 2021.

VII.III. FACTORES DE RIESGO

De acuerdo con el consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama, las características que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama incluyen el sexo (el género femenino es el principal factor de riesgo de cáncer de mama), el envejecimiento, consumo de alcohol, antecedentes familiares de cáncer de mama, exposición a radiación, antecedentes reproductivos (como la edad de inicio de los períodos menstruales y la edad al primer embarazo), antecedentes hormonales, terapia hormonal posterior a la menopausia, consumo de tabaco, mutaciones genéticas (BRCA1, BRCA2 y PALB-2) y la obesidad. De acuerdo a este último punto, en mujeres mexicanas con cáncer de mama se ha reportado un 30% de prevalencia de obesidad. La obesidad se asocia también a un

mayor riesgo de recurrencia o de segundos tumores primarios y a menor salud física global en supervivientes de cáncer de mama.

VII.III.I FACTORES GENÉTICOS

Alrededor del 20-25 % de los cánceres de mama hereditarios y el 5-10 % de todos los cánceres de mama son causados por mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*. Los genes 1 y 2 asociados al cáncer de mama (*BRCA1* y *BRCA2*) son dos antioncogenes, ubicados en los cromosomas 17q21 y 13q12, respectivamente. Ambos codifican proteínas supresoras de tumores. La mutación de *BRCA1* conduce a la desregulación del ciclo celular, la duplicación anormal del centrosoma, la inestabilidad genética y, finalmente, la apoptosis (Deng, 2006). La proteína *BRCA2* regula la reparación recombinacional en roturas de doble cadena de ADN. El riesgo de cáncer de mama podría aumentar considerablemente si una persona hereda mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*, aunado a esto, estas mutaciones se heredan de forma autosómica dominante.

Un estudio de cohorte de más de 113.000 mujeres en el Reino Unido demostró que las mujeres con un familiar de primer grado con cáncer de mama tienen un riesgo 1,75 veces mayor de desarrollar esta enfermedad que las mujeres sin ningún familiar afectado. Además, el riesgo aumenta 2,5 veces o más en mujeres con dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama (Brewer et al., 2017b).

VII.III.II FACTORES REPRODUCTIVOS

Los factores reproductivos como la menarquia temprana, la menopausia tardía, la edad tardía del primer embarazo y la baja paridad pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama, cada año de retraso en la menopausia aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 3% cada año de retraso, en la menarquia o cada parto adicional disminuye el riesgo de cáncer de mama en un 5% o 10% respectivamente (Washbrook, 2006).

Una mayor exposición simultánea al estrógeno y la progesterona está relacionada con una edad temprana de la menarquia, una edad tardía de la menopausia y una duración más corta del ciclo menstrual. Hasta ahora, los datos muestran que la terapia de reemplazo hormonal combinada de estrógeno/progestina a largo plazo y el uso prolongado de anticonceptivos orales aumentan el riesgo de cáncer de mama (Kelsey y otros, 1993).

VII.III.III FACTORES DE ESTILO DE VIDA

En cuanto al estilo de vida se ha demostrado que el consumo excesivo de alcohol y la ingesta excesiva de grasas en la dieta, pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama. El consumo de alcohol eleva los niveles de estrógeno en la sangre y activan vías de los receptores de estrógeno. Un metaanálisis basado en 53 estudios epidemiológicos indicó que una ingesta de 35-44 gramos de alcohol al día puede aumentar el riesgo de cáncer de mama en un 32% (Hamajima et al., 2002). Por otra parte, la dieta occidental moderna contiene demasiada grasa y el consumo excesivo de grasa, especialmente grasa saturada, se asocia con mortalidad y mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama (Makarem et al., 2013).

Entre algunas de las modificaciones en el estilo de vida y medidas que reducen el riesgo de padecer cáncer de mama figuran las siguientes: lactancia materna prolongada, ejercicio físico habitual, control del peso, evitar el consumo perjudicial de alcohol, evitar la exposición al humo de tabaco, evitar el uso prolongado de hormonas y evitar la exposición excesiva a radiación.

VII.III.IV. ENVEJECIMIENTO

En la última década, se observa que la tendencia es ascendente en todos los grupos de edad, con un incremento mayor en las mujeres mayores de 60 años, en comparación con las mujeres de 40 a 59 años. Se estima que la incidencia y la mortalidad seguirán aumentando de manera importante debido al envejecimiento poblacional, cambios en los patrones reproductivos, mayor prevalencia de los factores de riesgo y a los problemas para el acceso oportuno a la detección, el

diagnóstico temprano y el tratamiento adecuados. México ha registrado en las últimas décadas cambios sustanciales en su estructura y dinámica poblacional que lo han llevado a una transición demográfica y epidemiológica. Entre las mujeres se observa que, conforme se incrementa su edad, hay mayor presencia de tumor maligno de mama. En 2019, la tasa de incidencia pasa de 1.86 entre las mujeres de 20 a 24 años, a 104.5 casos nuevos en mujeres de 60 a 64 años por cada 100 mil mujeres del mismo rango de edad. La distribución de casos nuevos de tumor maligno de mama entre las mujeres de 20 años o más por entidad federativa para 2019, muestra que Morelos tiene la incidencia más alta (151.94 casos nuevos por cada 100 mil mujeres de 20 años o más), seguida de Colima (139.62) y Aguascalientes (66.64); por otra parte, Guerrero presenta la incidencia más baja con 7.69 casos nuevos por cada 100 mil mujeres de 20 años o más. (INEGI, Comunicado de prensa núm. 571/21).

VII.IV. CARCINOGENESIS MAMARIA

El carcinoma ductal in situ es una proliferación de células luminales neoplásicas que se limitan al sistema ductolobulillar de la mama. Si el CDIS progresa a cáncer de mama invasivo, las células del CDIS penetran la membrana basal del conducto e invaden el parénquima circundante. Las lesiones individuales difieren en aspectos de la enfermedad: presentación, histología, progresión y características genéticas (Bane, 2013). A pesar de ser preinvasivo o no invasivo, el CDIS a menudo se considera una forma temprana de cáncer de mama (etapa 0). Por tanto, el manejo convencional incluye mastectomía o cirugía conservadora de la mama complementada con radioterapia; en algunos países se añade la terapia endocrina adyuvante. Lamentablemente, los enfoques terapéuticos actuales dan como resultado un tratamiento excesivo de algunas mujeres con CDIS. El CDIS suele ser sencillo de detectar mediante mamografía debido a su asociación con calcificaciones; la proliferación de células en sí no es visible en la mamografía. Sin embargo, como sólo el 75% de todas las lesiones de CDIS contienen calcificaciones (Barreau et al., 2005). Biológicamente, las células de estas lesiones parecen haber

adquirido todas las mutaciones necesarias y están preparadas para invadir. Sin embargo, el evento crítico necesario para la invasión aún no se ha identificado, pero podría ser un evento epigenético que implique interacciones tumor-estroma, por lo que se considera una forma no invasiva de cáncer de mama y en la gran mayoría de los casos sufre una regresión espontánea (Badve & Gökmen-Polar, 2019)

Aunque se desconoce el curso natural del proceso intraductal, se considera que el CDIS es un precursor no obligado del cáncer de mama invasivo. Se han propuesto cuatro modelos evolutivos para describir la progresión del CDIS hacia el cáncer de mama invasivo:

El primer modelo es el modelo de linaje independiente. Sontag et al. Propuso que las poblaciones de células in situ e invasivas surgen de diferentes linajes celulares y se desarrollan en paralelo e independientemente unas de otras, en apoyo de esta teoría, Narod et al. Afirman que pequeños grupos de células cancerosas con capacidad metastásica se propagan concomitantemente a través de varias rutas a diferentes órganos y, por lo tanto, pueden dar lugar a CDIS, cáncer de mama invasivo y depósitos metastásicos simultáneamente. Estudios recientes que aclaran las diferencias moleculares entre el CDIS y el cáncer de mama invasivo respaldan aún más la relevancia de este modelo (Yates et al., 2015).

El modelo de fenotipo convergente propone que diferentes genotipos de DCIS podrían conducir a un cáncer de mama invasivo del mismo fenotipo. Además, este modelo supone que todas las células dentro del conducto CDIS tienen las mismas aberraciones genéticas pero que la combinación de aberraciones podría diferir entre conductos (dentro de la misma lesión CDIS).

En el modelo de cuello de botella evolutivo, se considera que las células individuales dentro de un conducto acumulan diferentes aberraciones genéticas; sin embargo, sólo una subpoblación de células con un perfil genético específico es capaz de superar un cuello de botella evolutivo e invadir el tejido adyacente (Casasent et al., 2018).

En el modelo de invasión multiclonal, múltiples clones tienen la capacidad de escapar de los conductos y co-migrar a los tejidos adyacentes para establecer carcinomas invasivos, Casasent et al. Demostraron, mediante secuenciación unicelular, que la mayoría de las mutaciones y aberraciones en el número de copias evolucionaron dentro de los conductos antes del proceso de invasión.

Estos supuestos modelos ilustran la complejidad potencial del proceso de invasión en CDIS e indican que las lesiones indolentes podrían volverse invasivas mediante una combinación de más de uno de los mecanismos propuestos (Gorringe & Fox, 2017). La mayor parte de las neoplasias mamarias primarias proviene de las estructuras epiteliales de los senos. La variedad más frecuente de cáncer mamario invasor es el carcinoma ductal infiltrante (cerca del 80%) y la segunda más común es el carcinoma lobular infiltrante (casi el 15%). El resto está formado por otras neoplasias como tumores filoides, sarcomas y linfomas.

VII.V. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA MAMARIO

Se conocen cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama (Tabla 1) (luminal, con sobreexpresión de HER-2, fenotipo basal y el similar a mama normal), definidos inicialmente mediante genómica, esto a partir de la inmunohistoquímica, empleando marcadores rutinarios como: Receptores de estrógenos (RE), Receptores de Progestágenos (RP) y Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER-2) (Figura 4). En población mexicana, la frecuencia de cada subtipo definidos por estos receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4% y triples negativos 23.1%

Subtipo	Aproximación por Inmunohistoquímica
Luminal A	RE (+), RP (> 20%), Ki-67 (<20%), GH 1 o 2 y HER-2 (-)
Luminal B	HER-2 (-) RE (+), RP (<20%) o Ki-67 >20%, GH 3
Luminal B	HER-2 (+), RE (+), RP y Ki-67 cualquier valor.
HER-2	HER-2 (+), RE (-) y RP (-)
Triple negativo	RE (-), RP (-) y HER-2 (-)

Tabla 1. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por inmunohistoquímica. Tomado y modificado de: Consenso Mexicano para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama 2023.

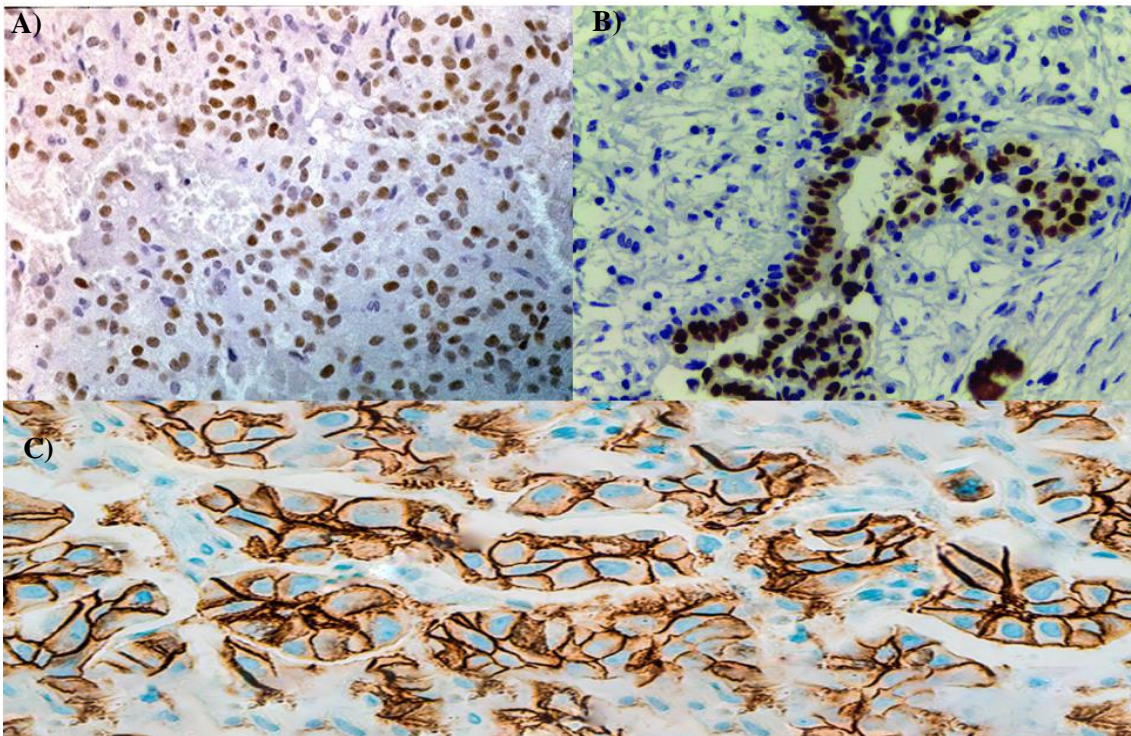


Figura 4. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ, según el Consenso Mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. A) Inmunohistoquímica con presencia de células con receptores de progesterona positivos, teñidos de color café. B) Inmunohistoquímica con presencia de células con receptores de estrógenos positivos, teñidos de color café. C) Inmunohistoquímica con presencia de células con HER-2 positivos, teñidos de color café.

VII.VI. CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

En comparación con otros subtipos de cáncer de mama, los triples negativos suelen ser tumores de grado III más agresivos e invasivos (ductales, medulares o metaplásicos) con altas tasas de división mitótica, de los cuales aproximadamente la mitad contienen una alta tasa de mutaciones en el gen p53. Por estas razones, representan un porcentaje alto de metástasis, recurrencia a distancia y muerte entre pacientes con cáncer de mama. Las metástasis en los CMTN son más comunes en los órganos viscerales, incluidos el hígado, los pulmones y el sistema nervioso central en comparación con otros subtipos de cáncer de mama, especialmente dentro de los primeros cinco años después del diagnóstico (Calle et al., 2003).

VII.VI.I. CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO Y OBESIDAD

El CMTN representa del 10 al 20% de los casos de cáncer de mama, este subtipo se caracteriza por una tasa de crecimiento significativa, presenta un curso clínico agresivo, con edad de inicio más temprana, mayor potencial metastásico y peores resultados clínicos, así mismo presenta tasas más altas de recaída y tasas de supervivencia más bajas, sin embargo, varios estudios han demostrado que los pacientes con estos cánceres evolucionan con mayor frecuencia hacia una respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante (Turner & Reis-Filho, 2013).

Por otra parte, de acuerdo con la OMS el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador de la relación entre el peso y la talla, en los adultos, se define al sobrepeso como un IMC igual o superior a 25 y la obesidad: IMC igual o superior a 30. Si bien el sobrepeso y obesidad se consideraban antes un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos aumentan en los países de ingresos bajos y medianos. Actualmente, la prevalencia de obesidad en adultos en las regiones más pobres de México es similar a la de las zonas de altos ingresos. En los últimos 40

años, la dieta mexicana ha pasado de alimentos principalmente frescos y no procesados a productos ultraprocesados con alto contenido de azúcar, sal y grasa. Esta transformación, junto con técnicas agresivas de marketing por parte de la industria alimentaria, también ha llevado a México a convertirse en uno de los países con las tasas de lactancia materna más bajas del mundo (Barquera & Rivera, 2020b). Hoy en día, el 23,1% de la energía alimentaria total de la población mexicana proviene de productos alimenticios ultraprocesados (Marrón-Ponce et al., 2018).

De acuerdo al comunicado de prensa emitido por el INEGI en noviembre del 2020, se puede observar el comportamiento del IMC a lo largo de los años en las mujeres comparado con hombres de acuerdo al rango de edad.

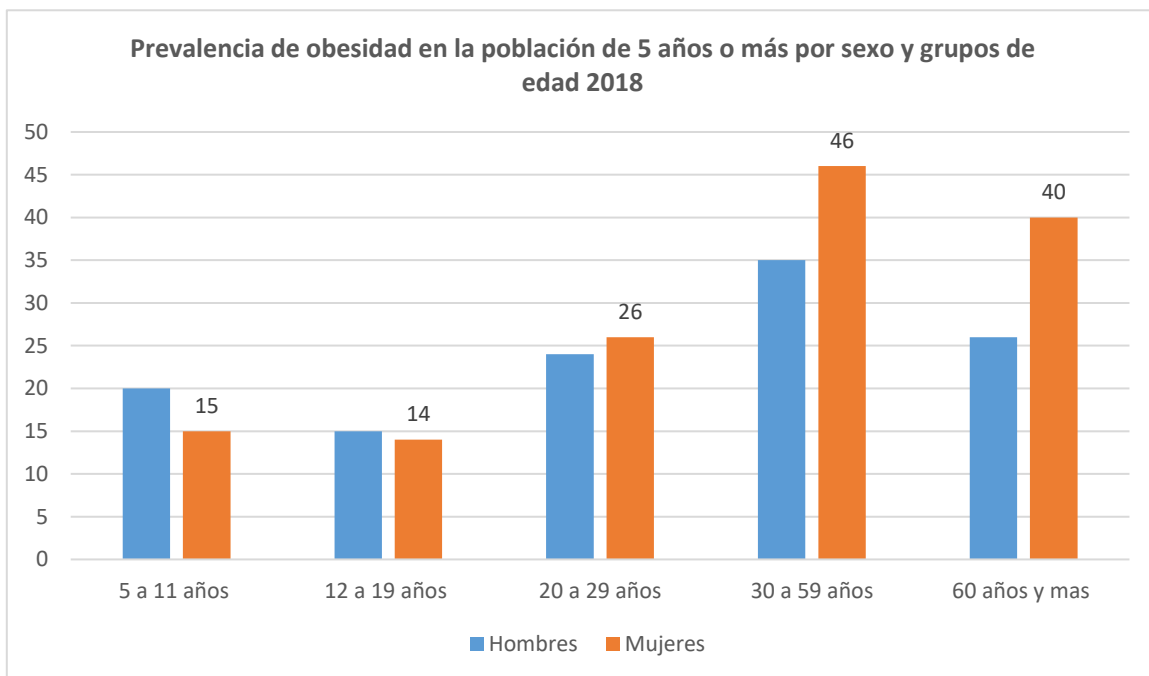


Figura 5. Prevalencia de obesidad en la población de 5 años o más por sexo y grupos de edad 2018. Tomado del comunicado de prensa INEGI noviembre 2020.

La relación entre la obesidad y el cáncer de mama es compleja y aún se encuentra bajo investigación; sin embargo, existe evidencia de múltiples cambios fisiológicos y moleculares capaces de modular el comportamiento de las células tumorales de

mama y el microambiente circundante, encontrando así una asociación de mecanismos pueden vincular la obesidad y el cáncer de mama, incluida la leptina y la expresión del receptor de leptina, la inflamación crónica del tejido adiposo, la alternancia de hormonas sexuales y la señalización de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) (Atoum et al., 2020).

De acuerdo a una investigación publicada por Berger et al (2021), un IMC más alto, es un factor de mal pronóstico que se asocia con un aumento de aproximadamente el 30 % del riesgo de recurrencia o muerte en mujeres obesas en comparación con mujeres con peso normal diagnosticadas con cáncer de mama. Además, las pacientes con obesidad y un IMC superior a 30 tienen un riesgo 1,35 veces mayor en comparación con aquellos con un IMC más bajo y tienen un riesgo 1,39 veces mayor de sufrir cáncer de mama triple negativo (Cejudo-Arteaga et al., 2022).

Con respecto a lo anterior, el eje insulina-leptina-adiponectina se ha implicado en la tumorigénesis del cáncer de mama. Específicamente, el aumento de leptina y la disminución de los niveles de adiponectina interrumpen las vías de señalización involucradas en la proliferación celular, supervivencia, regulación del ciclo celular y angiogénesis. La insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pueden mediar en las interacciones entre estas dos hormonas (Wensveen et al., 2015). A su vez, la producción de las adipoquinas (hormonas bioactivas producidas y secretadas por el tejido adiposo) está modulada por varios estímulos, incluidos la insulina, los estrógenos y los mediadores inflamatorios. La leptina se sobreexpresa con el aumento del IMC, se sintetiza y secreta principalmente en el tejido adiposo, y el aumento de la adiposidad se asocia con niveles más altos de leptina circulante (Moschos et al., 2002), así mismo ayuda a regular la ingesta de alimentos y el metabolismo a través de sus acciones sobre el núcleo arqueado del hipotálamo. La expresión elevada de leptina en las células del epitelio mamario puede promover la tumorigénesis a través de mecanismos que incluyen la proliferación celular (aromatasa, MAPK, STAT3 y ciclina D1), angiogénesis (VEGF), apoptosis (p53 y caspasa 9), regulación del ciclo celular (p21) y supervivencia celular (Akt) en líneas

celulares de cáncer de mama (Jarde et al., 2011). En un estudio de Saxena et al (2008). Informó que la leptina aumentó directamente la actividad del receptor IGF-I y que el IGF-I aumenta recíprocamente la actividad del receptor de leptina a través de la fosforilación. Se sabe que la leptina activa vías de señalización, que conducen a una mayor migración celular, invasión, supervivencia celular, crecimiento tumoral y metástasis en CMTN a través de la regulación positiva de múltiples factores como Serpine 1, SNAI2, IL-6, TWIST1 y otros que promueven la migración de células cancerosas.

Por otra parte, la Adiponectina, también está involucrada en la asociación de la obesidad y el cáncer de mama con niveles inversamente correlacionados con la obesidad. A diferencia de la leptina, la adiponectina protege contra el crecimiento tumoral. Se ha demostrado en algunos estudios (Körner et al., 2007) que después de controlar el IMC, las mujeres con concentraciones elevadas de adiponectina tenían un 65% menos de riesgo de cáncer de mama.

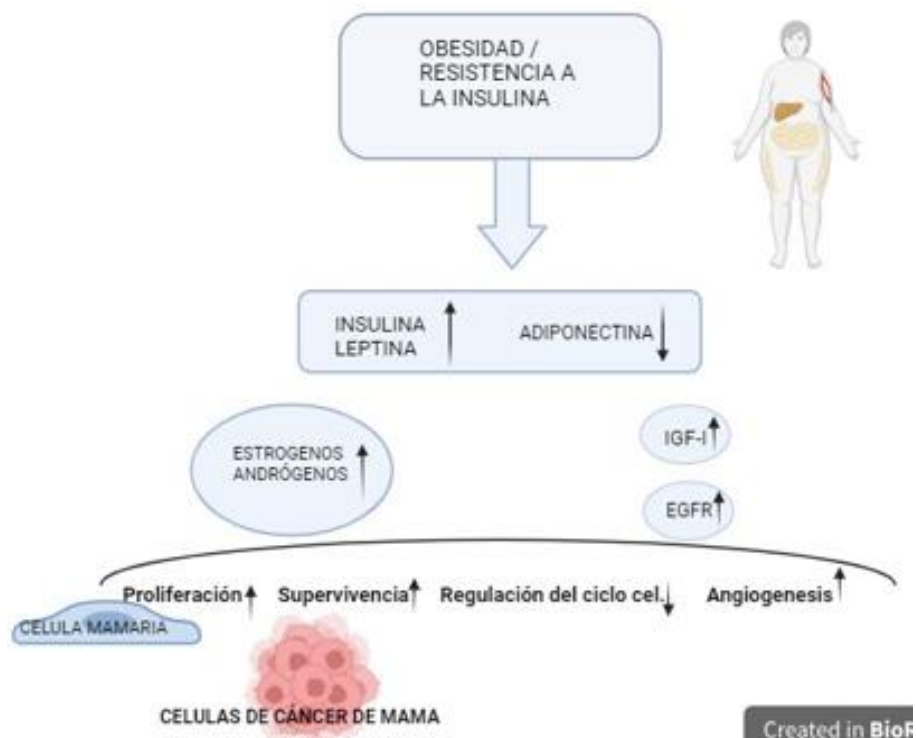


Figura 6. Eje insulina-leptina-adiponectina y riesgo de CMTN. Tomado y modificado de: Metabolic syndrome and triple-negative breast cancer: a new paradigm. Int J Breast Cancer (Davis & Kaklamani, 2012).

Se reconoce que la obesidad es un estado de inflamación crónica con un aumento de los niveles circulantes de citocinas inflamatorias que incluyen interleucina IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF)- α y proteína C reactiva (CRP) (Morris et al., 2013). Estas citoquinas promueven la inflamación de los tejidos y pueden estimular directamente el crecimiento de células cancerosas, así mismo a nivel local, la inflamación del tejido adiposo blanco (WAT) de la mama se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama y peores resultados para las mujeres con cáncer de mama (Iyengar et al., 2013).

Por otra parte, se observada asociación estrecha con la inflamación del TAB y el síndrome metabólico, que compromete una serie de trastornos clínicos como la obesidad, la resistencia a la insulina y la dislipidemia. Estos estados de desequilibrio energético pueden promover el crecimiento tumoral a través de la señalización desregulada de adipocinas e insulina, así mismo es importante destacar que el exceso de grasa corporal (a pesar de un IMC normal) se asocia con la hipertrofia de los adipocitos y la inflamación del TAB. (Iyengar et al., 2017). Cabe mencionar que en un estudio realizado por Iyengar et al. (2019) encontró que las mujeres de peso normal con altos niveles de grasa corporal tienen un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo de todos los subtipos, sin embargo, se necesitan más estudios para comprender mejor el impacto de la adiposidad en mujeres con peso normal en CMTN específicamente.

El exceso de tejido adiposo después de la menopausia puede aumentar la producción de estrógenos endógenos y puede ayudar a explicar la asociación entre el peso corporal y el riesgo de cáncer de mama dependiente de hormonas en el entorno posmenopáusico (Suzuki et al., 2009). En conjunto, los datos epidemiológicos sugieren que la obesidad premenopáusica está asociada con un leve efecto protector contra el cáncer de mama con receptor hormonal positivo y puede estar asociada con un mayor riesgo de CMTN, mientras que la obesidad está claramente asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama posmenopáusico con receptor hormonal positivo. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la mayor prevalencia de obesidad y la inflamación relacionada con la obesidad podrían

contribuir a un peor riesgo y resultados de cáncer de mama en las poblaciones hispanas/latinas (Wensveen et al., 2015).

Se han formulado tres hipótesis principales para explicar el vínculo entre obesidad y cáncer de mama, especialmente en mujeres postmenopáusicas. En primer lugar, el aumento de la producción de estrógenos por parte de los adipocitos (debido a la mayor actividad de la aromatasa) puede inducir y estimular el crecimiento de células mamarias positivas para ER anormales. En segundo lugar, la obesidad, especialmente cuando asociado con el síndrome metabólico, se presenta con un aumento del nivel de insulina y factor de crecimiento similar a la insulina, dos hormonas con potente actividad mitogénica en el epitelio células. Finalmente, la secreción paracrina de IL6 y TNF α y el establecimiento de un microambiente proinflamatorio pueden inducir el desarrollo de tumores malignos en fenotipos que son independientes de la secreción hormonal. Dado que los CMTN carecen de la expresión de la hormona receptores, distintos mecanismos moleculares deben vincular la obesidad a este subtipo de cáncer de mama como la resistencia a la insulina e inflamatoria crónica (Berger & Iyengar, 2021).

VII.VII. ANTECEDENTES

Existe una fuerte asociación entre la obesidad y cáncer de mama, en particular el CMTN que es uno de los subtipos más agresivos y con peor pronóstico en comparación con otros subtipos de cáncer de mama. Diversas investigaciones, han asociado la obesidad con una mayor incidencia de CMTN, y a su vez podrían contribuir a un mal pronóstico y resultados adversos, sin embargo, dichos hallazgos aún son contradictorios. Por ejemplo, un estudio publicado por Calle et al., en 2003 realizado en 495, 477 mujeres estadounidenses, encontró tasas de mortalidad por todos los cánceres más elevadas (en aquellas con un índice de masa corporal de al menos 40), 62 por ciento más alto que mujeres con peso normal.

En cambio, un estudio realizado por (Ademuyiwa et al., 2011) examinó el IMC en 418 pacientes tratados por CMTN. El estudio midió el IMC después del diagnóstico

de CMTN y luego contó el número de recurrencias y muertes. Después de controlar los factores clínicos, no se encontró una relación significativa entre el IMC y la supervivencia general.

VIII. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es actualmente la principal causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas, a pesar de las mejoras en tratamientos y herramientas diagnosticas sigue existiendo la necesidad de identificar factores que mejoren el pronóstico de las pacientes una vez realizado el diagnóstico de cáncer de mama. Aunado a esto, el subtipo de cáncer de mama triple negativo presenta un importante problema de salud pública debido a las opciones limitadas de tratamiento médico, así como su alta tasa de propagación a otros tejidos, por ello es indispensable explorar e investigar posibles intervenciones terapéuticas y factores modificables que puedan favorecer el pronóstico de las pacientes con diagnóstico de esta neoplasia.

IX. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es un problema de salud pública a nivel internacional debido a su alta incidencia y mortalidad, aunado a esto el cáncer de mama triple negativo por sus características moleculares se asocia con pocas opciones de tratamiento. Adicionalmente, la obesidad y un IMC elevado se ha relacionado con un aumento significativo en la tasa de mortalidad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Por ello es importante identificar la posible relación entre el IMC y el pronóstico del cáncer de mama triple negativo al momento del diagnóstico.

X. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre el Índice de masa corporal con un peor pronóstico de la enfermedad y menor supervivencia al momento del diagnóstico en pacientes con CMTN?

XI. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECIFICOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar el valor pronóstico del índice de masa corporal al ingreso con respecto al estadio clínico y la supervivencia las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar una base de datos con información de las pacientes con cáncer mama con reporte de Inmunohistoquímica completo del periodo comprendido de enero del 2017 al diciembre del 2021 y seleccionar a las pacientes con cáncer de mama triple negativo.
2. Identificar la asociación que guarda el IMC, estado nutricional de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo con respecto a su estadio clínico
3. Relacionar la supervivencia general del grupo de estudio con respecto al IMC.
4. Analizar la edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama Triple negativo
5. Realizar correlación del biomarcador Ki65 y la progresión tumoral en el grupo de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama Triple negativo.

XII. HIPÓTESIS

Si las pacientes con cáncer de mama triple negativo tienen un IMC mayor a 25 al momento del diagnóstico entonces tendrán peor pronóstico: menor supervivencia global y mayor recurrencia o progresión de la enfermedad.

XIII. METODOLOGÍA

XIV. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, de tipo cuantitativo, no experimental, descriptivo, longitudinal, en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama Triple negativo en el periodo comprendido entre enero 2017 y diciembre 2021.

XV. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

Se revisaron un total de 595 expedientes de enero del 2017 a diciembre del 2021 de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, posteriormente se seleccionaron 48 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, se recopilaron datos tales como: Edad, Peso, Talla, resultado de patología, estadio clínico, entre otros.

XVI. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con Cáncer de mama triple negativo con Inmunohistoquímica completa (RE, RP, HER2), con peso, talla e IMC.

XVII. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con patologías benignas de la mama, reporte Inmunohistoquímica incompleto o expediente incompleto.

XVIII. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo fuera del periodo de estudio.

XIX. MARCO MUESTRAL Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

La información recabada en este estudio incluye a todas las pacientes que contaran con diagnóstico de Cáncer de mama Triple negativo en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca en el periodo comprendido de enero del 2017- diciembre del 2022, encontrando un total de 48 pacientes.

XX. MUESTREO

Mujeres que acudieron al Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca como protocolo de diagnóstico de cáncer de mama durante el periodo de 2017 a 2021.

XXI. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Tabla 2. CLASIFICACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	UNIDADES	ESTADÍSTICAS QUE APLICA
Edad	Numérica continua	Años	Media, Mediana Moda y Desviación estándar
IMC	Numérica continua	Relación peso/talla	Media, Mediana Moda y Desviación estándar
Estadio clínico	Cualitativa Ordinal	I, II, III, IV	Frecuencias simples y porcentajes
Comorbilidades	Enfermedades adicionales	Enfermedades registradas en antecedentes personales patológicos	Frecuencias simples y porcentajes
Estado nutricional	Cualitativa Ordinal	Normal: 18.5-24.9 Sobrepeso: 25-29.9 Obesidad grado I: 30-34.9 Obesidad grado II: 35-39.9 Obesidad grado III: mayor a 40	Frecuencias simples y porcentajes
Sobrevida General	Numérica Continua	Periodo de tiempo en que una persona sigue viva después del diagnóstico o tratamiento	Media, Mediana Moda y Desviación estándar
Periodo libre de enfermedad	Numérica Continua	Periodo de tiempo sin recurrencia macroscópica a más de 6 meses después del tratamiento	Media, Mediana Moda y Desviación estándar
Progresión v/s Recurrencia de la enfermedad	Cualitativo nominal	Cáncer que nunca se erradica por completo y empeoró v/s cáncer que regresó	Frecuencias simples y porcentajes

XXII. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

Se revisaron expedientes clínicos electrónicos en sistema SALUDNESS de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, posteriormente fueron seleccionadas aquellas que presentaron cáncer de mama triple negativo reportado por inmunohistoquímica, Los datos clínicos (estadio clínico, estado nutricional, etc.) y los datos personales como nombre y edad, fueron incluidos y construidos en una base de datos de Excel y posteriormente se utilizó el software JAMOV versión 2.3.26 y mediante Graph Path Prism 8.0.1 para realizar gráficas y tablas. La base de datos desarrollada facilitará trabajos de investigación, epidemiológico y estadístico para publicaciones futuras.

XXIII. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y respetando el artículo 96, 97 y 98. El presente protocolo de investigación será sometido a evaluación y aceptación por el comité local de investigación y de ética en investigación.

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el riesgo de este proyecto corresponde a un estudio sin riesgo.

El presente estudio vigiló y resguardó los aspectos éticos que establece la Declaración de Helsinki y sus enmiendas establecidas en la última realizada en Brasil en octubre de 2013 Confidencialidad de los datos personales: En todos los casos los cuestionarios, registros y datos serán recolectados y conservados de acuerdo con los lineamientos institucionales, con estricta privacidad de información. Conservado los principios básicos para poder satisfacer conceptos morales, éticos y legales establecidos en el código de Núremberg 1947, ley general de salud, la declaración de Helsinki en su última enmienda. Debido a que la información manipulada en el mismo es solo utilizada por el investigador, y éste se rige bajo un importante código de ética y discreción, por lo tanto, no existe la posibilidad de que la información recabada del expediente clínico con respecto a los pacientes se filtre de manera total o parcial y atente contra la vida e integridad de estos.

Consentimiento informado:

El consentimiento no se realizará directamente con personas si no que utiliza el consentimiento general del expediente clínico. Se solicitarán permisos a las autoridades correspondientes del hospital y al área de archivo clínico para acceder a la información, apegándonos a las políticas, normas, requisitos, horarios y documentos de identificación que se nos solicite.

Declaración: El participar en este estudio no generará ningún beneficio económico para los participantes, sin embargo; la intención del presente estudio es generar información científica útil y aplicable en la atención en salud, y no se encuentra registrado ningún título en el repositorio del Hospital del HRAEI. Los beneficios de este estudio tienen un carácter estrictamente científico y en ningún momento se persiguen beneficios lucrativos para ninguno de los participantes.

XXIV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico incluyó las variables descriptivas de la muestra total la cual se conformó con el reporte de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y el reporte de las medias o medianas para las variables numéricas según el tipo de distribución de cada una. Para las variables cualitativas se realizó la prueba de χ^2 , para las variables cuantitativas se realizaron pruebas de correlación de Spearman. Para todas las pruebas estadísticas se consideraron como significativas si $P < 0.05$. Las tablas y gráficas se elaboraron con el programa JAMOV versión 2.3.26 y mediante Graph Path Prism 8.0.1

XXV. RESULTADOS

En este trabajo se capturo información de 595 expedientes clínicos mediante el sistema de SALUDNESS en la base de datos elaborada para este trabajo y posteriormente se seleccionaron 48 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo del periodo de enero del 2017 a diciembre del 2021 en el HRAEI.

Se encontró que el 77% de pacientes con cáncer de mama triple negativo se detectaron y/o captaron de primera vez se encontraban en estadio clínico avanzado (III Y IV), lo que confirma que muy pocos casos son diagnosticados en fases tempranas, condición que afecta la respuesta a tratamiento, la recurrencia y/o progresión tumoral y por ende la sobrevida.

Así mismo se observó que el 25% de nuestra población de estudio se detectó en Estadio clínico IV, lo que representa un estadio terminal, con mal pronóstico para la vida a corto plazo, esto puede deberse a las características demográficas en el cual se desarrolló nuestro estudio, al alcance a los servicios de salud, ya que hasta un 93.75% de nuestras pacientes radican en el Estado de México en zonas rurales. Por otra parte, llama la atención que de la población total de estudio el 75% presentaban problemas de estado nutricional (obesidad y sobrepeso), recordando que un IMC igual o mayor a 25 se define como Sobrepeso y que un IMC mayor o igual a 30 se define como Obesidad, condición que podría estar asociada a la respuesta a tratamiento, ya que dicho estado perpetúa un estado inflamatorio constante además de que puede asociarse con resistencia a la insulina, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, entre otros.

Las características de las pacientes de este estudio fueron las siguientes: la edad media de los pacientes fue de 51.5 ± 12 (30-87) (Figura 7). En este sentido, es importante mencionar que de acuerdo con el Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de cáncer mamario 2023, considera a mujeres en alto riesgo a pacientes con edad mayor a 60 años. Los resultados en la presente investigación refieren edades de diagnóstico menores, sin embargo, se debe considerar que la población analizada del presente estudio únicamente consideró pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo y en este sentido y de acuerdo a una investigación publicada por Carey et al. (2006) menciona que las mujeres premenopáusicas tienen una incidencia mayor del subtipo de cáncer en comparación con otros pacientes.

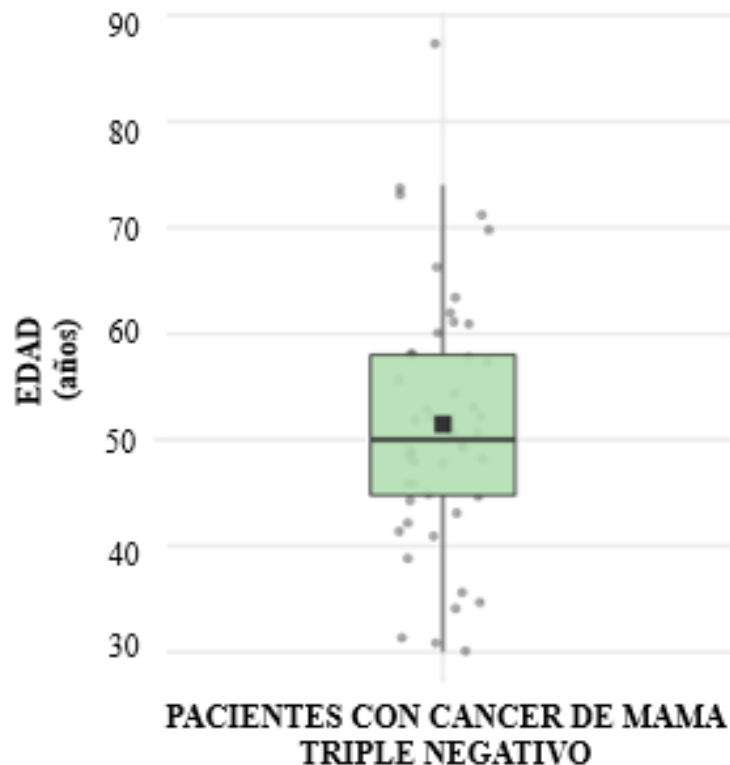


Figura 7. Edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

A pesar del incremento en el desarrollo de cáncer de mama en mujeres mexicanas jóvenes, y de la tendencia encontrada en el presente estudio, es necesario realizar investigaciones que incluyan pacientes con diferente clasificación molecular de cáncer de mama para identificar si esta aparente edad temprana de diagnóstico es exclusiva en el cáncer de mama triple negativo o por el contrario esta tendencia se mantiene en los diferentes subtipos moleculares.

Por otra parte, es importante mencionar el IMC promedio de este estudio (Figura 8) fue 28.6 ± 4.99 (19.2-41). En este sentido, un estudio publicado por (Chan et al., 2014) menciona que un IMC más alto es un factor de mal pronóstico que se asocia con aproximadamente un 30% más de riesgo de recurrencia o muerte en mujeres obesas versus mujeres con peso normal diagnosticadas con cáncer de mama. Aunado a esto la investigación publicada por Tait et al. (2014), menciona que un índice de masa corporal elevado y comorbilidades como la diabetes se asocian con un peor pronóstico de cáncer de mama, esto en parte debido a que existe una relación entre la obesidad y el riesgo de cáncer de mama, la cual depende del receptor de estrógenos y el estado de la menopausia, pues existe el riesgo de cáncer de mama con receptores hormonales positivos en mujeres

postmenopáusicas, mientras que en mujeres premenopáusicas la obesidad puede estar asociada con una mayor incidencia de cáncer de mama triple negativo.

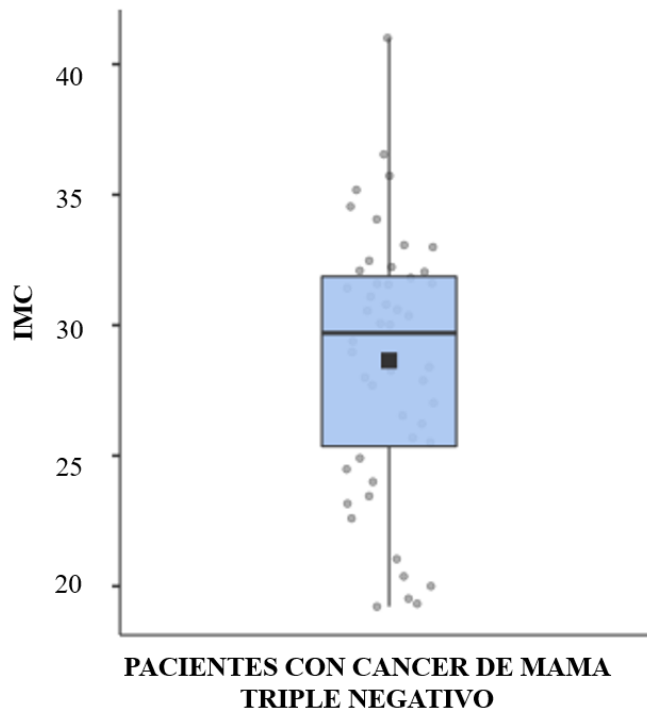


Figura 8. Índice de masa corporal en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

La principal asociación que se le atribuye a este padecimiento con la obesidad y sobrepeso es con respecto a la producción de adipocinas (leptina y adiponectina) y su papel en la inflamación lo cual podría explicar el aumento en el riesgo de desarrollar los diferentes tipos de cáncer de mama. Aunado a esto, la obesidad en el momento del diagnóstico de cáncer de mama se ha asociado con un aumento de la mortalidad general sin embargo la mayoría de los estudios incluyeron pacientes con todos los subtipos de cáncer de mama o únicamente aquellos con expresión del receptor de estrógenos (Tait et al., 2014).

En este sentido, se analizó la relación entre el estadio clínico de las pacientes y su índice de masa corporal (Figura 9 y Anexo 2) siendo los promedios de IMC para cada estadio clínico los siguientes IV \bar{x} =26.6, IIIC =28.62, IIIB \bar{x} =29.14, IIIA \bar{x} =28.7, IIB \bar{x} =28.9, IIA \bar{x} = 31,37, IA \bar{x} = 31.26. Curiosamente, el Estadio clínico más avanzado fue el que presentó el promedio más bajo de IMC, esto puede deberse a que un estadio clínico IV representa en general una etapa terminal, en donde el paciente cursa con un deterioro progresivo generalizado.

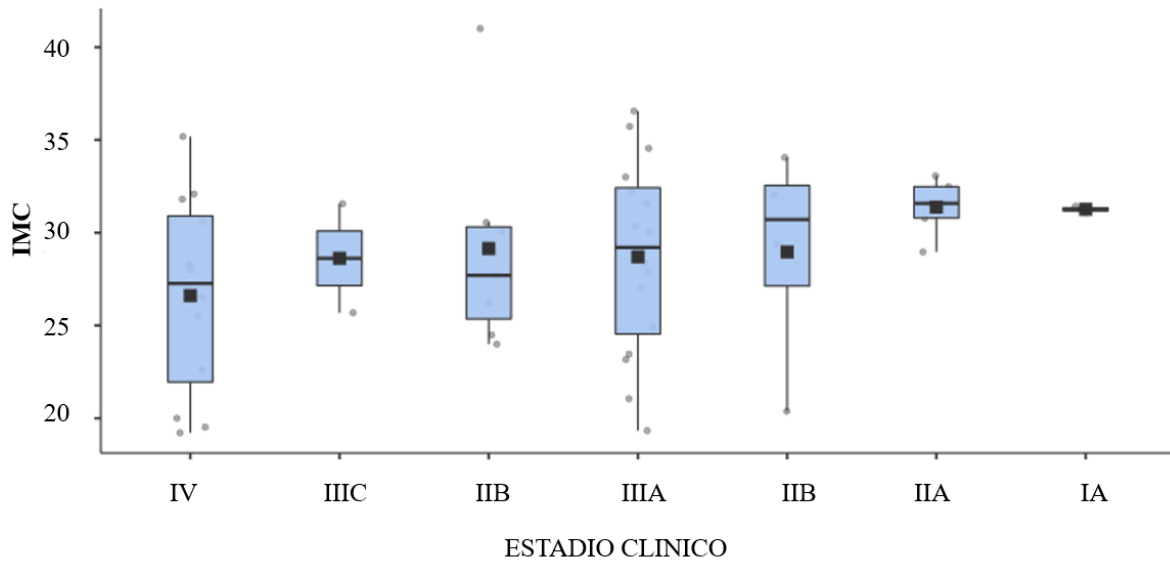


Figura 9. Índice de masa corporal en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo y su estadio clínico.

A su vez se realizó la correlación de Spearman para evaluar si existe una relación entre el IMC y una disminución en la sobrevida general de todas las pacientes analizadas en el presente estudio (Figura 10). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.76$) Rho de Spearman= -0.05 , no obstante, los resultados obtenidos en la presente investigación son congruentes con varios informes en la literatura en los cuales se sugiere que el IMC no afecta la sobrevida general ni la supervivencia libre de progresión (Mowad et al., 2013).

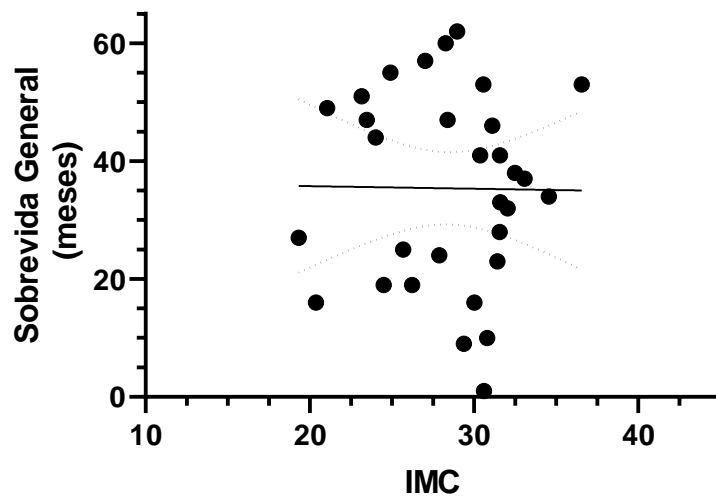


Figura 10. Correlación del IMC y la Sobrevida general

A su vez, es importante mencionar que el estudio retrospectivo con la mayor cohorte de pacientes analizados fue publicado por Dawood et al. y colaboradores en 2012 en el cual evaluaron a 2311 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos (I-III), con un seguimiento a 39 meses, en dicho estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al relacionar el IMC con la supervivencia libre de progresión y la sobrevida general. Es importante considerar que las diferencias principales entre nuestro estudio y el publicado por Dawood es que fue realizado únicamente en estadios clínicos tempranos, además de la cantidad de pacientes y el periodo de seguimiento por lo que en estudios posteriores se debe aumentar la cantidad de pacientes, así como establecer un periodo de tiempo definido.

También se realizó la prueba de χ^2 para evaluar la relación entre las variables cualitativas de estadio clínico y el estado nutricional (Figura 11) el cual permite agrupar a las pacientes de acuerdo con IMC en diferentes categorías las cuales van desde normal hasta obesidad grado III. En la presente investigación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. No obstante, El IMC utilizado para esta clasificación es solo una medida general del tamaño corporal que no discrimina entre la adiposidad y el músculo y, por lo tanto, las personas que se cree que son saludables en virtud de un IMC normal pueden, de hecho, tener obesidad metabólica a pesar del peso normal y una minoría de individuos con un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ no tienen perfiles metabólicos anormales. Estos individuos se describen como obesos metabólicamente, por lo que es importante considerar la salud metabólica más allá del IMC al evaluar el riesgo de cánceres relacionados con la obesidad y dar un pronóstico más acertado entre el estadio clínico de dichos canceres en pacientes con estados nutricionales bien definidos.

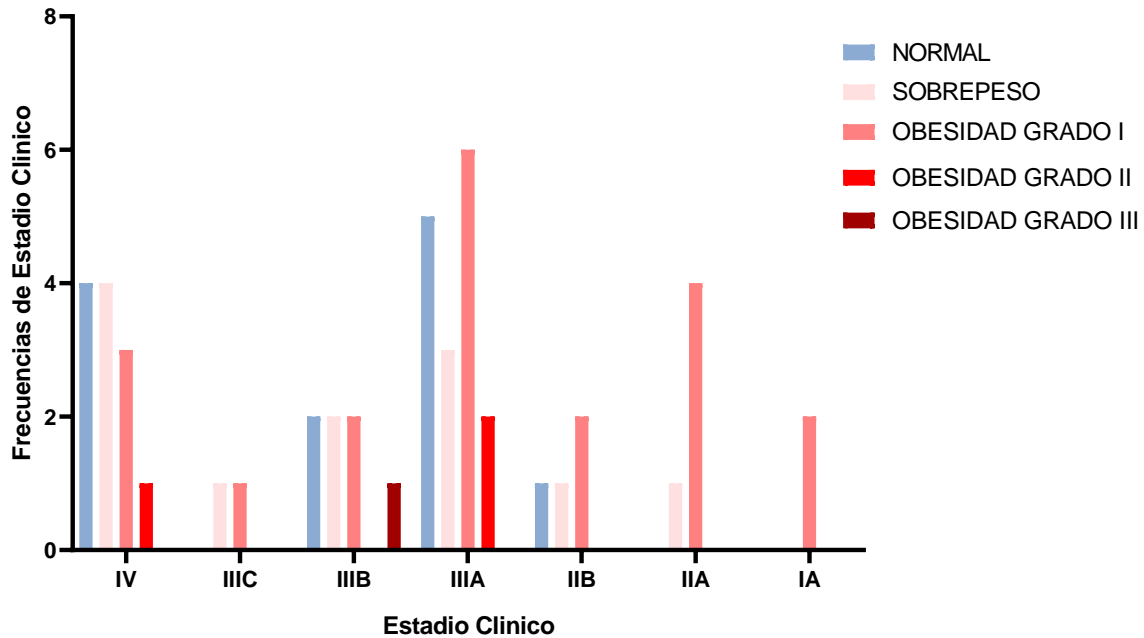


Figura 11. Estado nutricional de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo con respecto al estadio clínico con el que fueron diagnosticadas.

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo de cáncer altamente proliferativo, a menudo asociado con una alta expresión del marcador Ki-67 (Oshi et al., 2020). El índice Ki-67 es un indicador de la actividad de proliferación y ha sido ampliamente investigado como marcador predictivo de la respuesta al tratamiento, por ello se describe la expresión del Ki-67, para cada uno de los grupos de estado nutricional a partir del IMC (Figura 12 y Anexo 3)

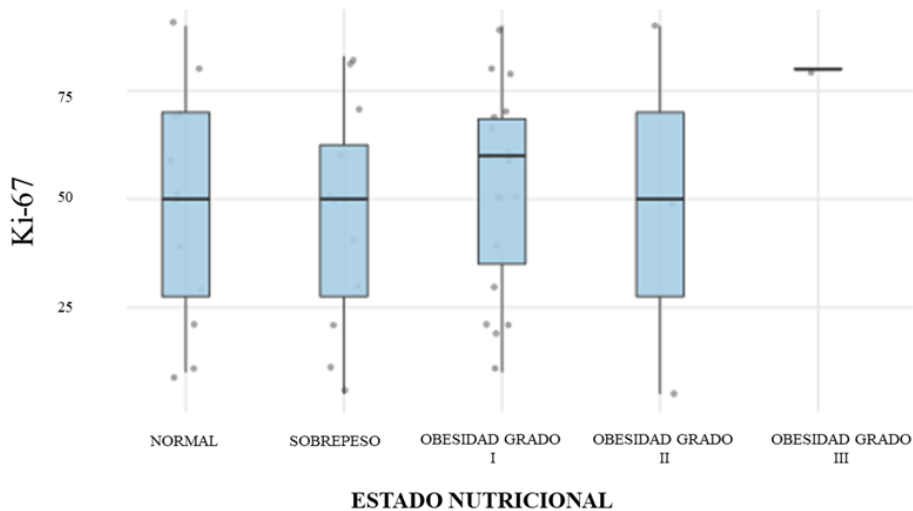


Figura 12. Expresión de Ki-67 con respecto al estado nutricional (IMC) de pacientes con cáncer de mama triple negativo

A su vez se realizaron pruebas de correlación de Spearman para identificar si existe relación entre el IMC y la expresión de Ki-67 (Figura 13), sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.549$) Rho de Spearman=0.0896. De acuerdo con el estudio realizado por Oshi et al. 2020, no mostró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de expresión de Ki-67 entre los grupos con respuesta patológica completa y los que no presentaron dicha respuesta (Kim et al., 2015), por lo que la expresión Ki-67 no es suficiente para predecir una respuesta patológica completa, lo que sugiere que también se necesitan otros marcadores.

Es importante mencionar que para este análisis fue excluido el grupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo y obesidad grado III debido a que solo se encontró a una paciente con esta característica, por lo cual es importante para futuras investigaciones tomar en consideración una mayor cantidad de pacientes para realizar dicho análisis. De igual forma una investigación publicada por Çakar et al., 2018, informó no encontrar diferencias al comparar el tamaño del tumor, invasión de ganglios linfáticos y el índice Ki-67 entre los subgrupos de IMC.

Sin embargo, una investigación realizada por Kamineni et al. (2012) menciona que las mujeres obesas tenían un crecimiento tumoral más rápido, de acuerdo a la expresión de Ki-67, la diferencia entre dicho estudio y el reportado en el presente trabajo de investigación radica en la población de estudio (≥ 40 años) y el estadio clínico limitado para aquellas pacientes en etapa I y II.

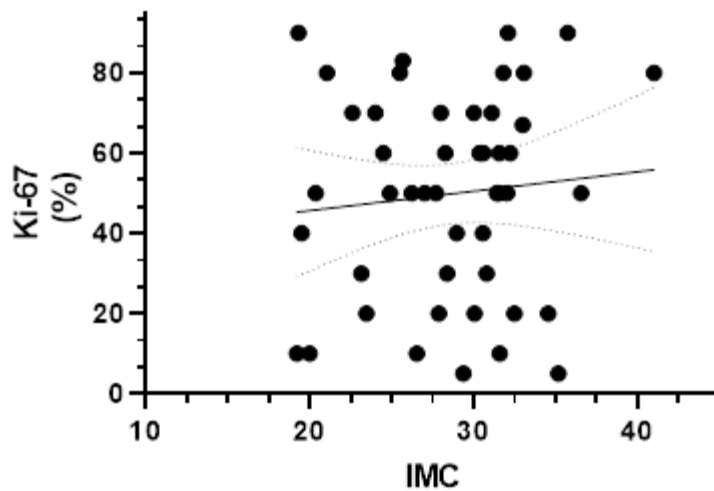


Figura 13. Correlación de IMC con la expresión de Ki-67 en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

El IMC alto también se ha asociado con una respuesta deficiente al tratamiento, con una disminución de las tasas de respuesta patológica completa después de la terapia neoadyuvante para CMTN. Por ello se realizó la prueba de X^2 para el análisis entre el estado nutricional otorgado por los diferentes valores de IMC (Figura 14 y Anexo 3) y el estado de la enfermedad de las pacientes al corte de esta información. Sin embargo, no se encontró relación entre dichas variables ($p=0.573$).

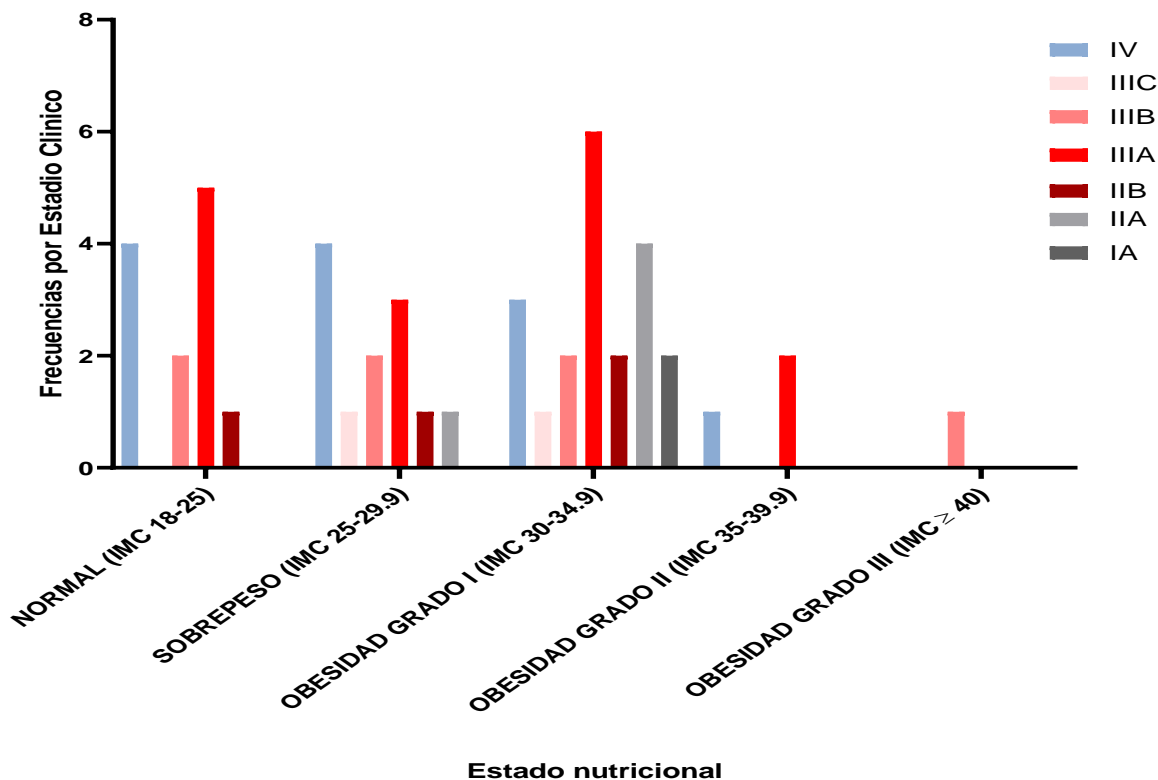


Figura 14. Relación del Estado Nutricional de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo y su estado de salud al final del estudio

XXVI. DISCUSIÓN

Se revisaron 596 casos de pacientes con cáncer de mama de acuerdo al periodo comprendido de enero 2017 a diciembre 2021, se seleccionaron 48 pacientes con marcador Triple negativo, esta variedad de cáncer presenta una tasa de crecimiento significativa, con un curso clínico agresivo y edad de inicio más temprana, mayor potencial metastásico y opciones terapéuticas limitadas, así mismo presenta tasas más altas de recaída y tasas de supervivencia más bajas. De esta población estudiada se observó que el 75% de las pacientes cursaba con problemas de sobrepeso y obesidad.

Se puede inferir que el IMC y el estado nutricional de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo incluidas en este estudio no presentaron relación con la etapa clínica al momento del diagnóstico estadísticamente significativa, sin embargo es importante mencionar que el IMC no discrimina el porcentaje de adiposidad y porcentaje muscular.

Se encontró un Índice de masa corporal promedio de 28.6 en nuestra población de estudio, lo que nos demuestra el problema de sobrepeso general, sin embargo, es importante destacar que se observó un IMC bajo en los estadios clínicos avanzados, el 25% de la población estudiada, lo que podría relacionarse con efectos sistémicos del tratamiento y efectos secundarios debido a la persistencia de anorexia, síndrome constitucional y ataque al estado general.

La edad promedio de las pacientes de este estudio fue de 51.4 años, lo que confirma que este tipo de tumores se presentan en edades más jóvenes respecto a tumores hormono dependientes con edad de riesgo a partir de los 60 años.

Se observó también que no hubo correlación estadísticamente significativa con el IMC y una mayor sobrevida, probablemente secundario al tamaño de muestra y a la detección tardía y estadio avanzado del padecimiento.

Así mismo, no se observó correlación estadísticamente significativa respecto al IMC y la expresión del marcador Ki67, respecto a la respuesta patológica confirmado por otros autores de población étnica diferente.

La base de datos desarrollada permitirá incluir a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo que ingresen en un futuro e incluir nuevas variables y dar seguimiento al grupo de pacientes incluidas en este estudio.

XXVII. CONCLUSIONES

1. Se confirma que el cáncer de mama triple negativo se presenta en edades más tempranas respecto a tumores hormono dependientes.
2. El índice de masa corporal promedio del grupo estudiado fue de 28.6, lo que confirma el problema de sobrepeso en pacientes con cáncer de mama triple negativo.
3. Se demuestra la utilidad de desarrollar bases de datos al contar con un expediente clínico digital.
4. De la población estudiada de cáncer de mama en el Hospital Regional de Especialidad de Ixtapaluca en el Periodo comprendido de enero del 2017 a diciembre a 2021 se comprueba la incidencia de este subtipo Histológico a mundial reportada por diversos autores del 15-20%, y para dicho estudio en este periodo de tiempo representó el 14.11%.

XXVIII. REFERENCIAS

Ademuyiwa, FO, Groman, A., O'Connor, T., Ambrosone, CB, Watroba, N. y Edge, SB (2011). Impacto del índice de masa corporal en los resultados clínicos en el cáncer de mama triple negativo. *Cáncer*, 117 (18), 4132–4140. <https://doi.org/10.1002/cncr.26019>

Atoum, M., Alzoughool, F. y Al-Hourani, HM (2020). Vínculo entre la leptina de la obesidad y el cáncer de mama. *Cáncer de mama*, 14, 117822341989845. <https://doi.org/10.1177/1178223419898458>.

Badve, S. y Gökmen – Polar, Y. (2019). Carcinoma ductal in situ de mama: actualización 2019. *Patología*, 51 (6), 563–569. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.07.005>.

Barquera, S., & Rivera, J. Á. (2020b). Obesidad en México: rápida transición epidemiológica e injerencia de la industria alimentaria en las políticas de salud. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8 (9), 746–747. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30269-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30269-2).

Barreau, B., De Mascarel, I., Feuga, C., MacGrogan, G., Dilhuydy, MH, Picot, V., Dilhuydy, J., De Lara, CT, Bussières, E. y Schreer, I. (2005b). Mamografía de carcinoma ductal in situ de mama: revisión de 909 casos con correlaciones radiográficas-patológicas. *Revista Europea de Radiología*, 54 (1), 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.11.019>.

Bauer, K. R., Brown, M., Cress, R. D., Parise, C., & Caggiano, V. (2007). Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. *Cancer*, 109(9), 1721–1728. <https://doi.org/10.1002/cncr.22618>.

Berger ER, Iyengar NM. Obesity and Energy Balance Considerations in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer J*. 2021 Jan-Feb 01; 27 (1):17-24. doi: 10.1097/PPO.0000000000000502

Brewer, HR, Jones, ME, Schoemaker, MJ, Ashworth, A. y Swerdlow, A. (2017c). Historia familiar y riesgo de cáncer de mama: un análisis que tiene en cuenta la estructura familiar. *Investigación y tratamiento del cáncer de mama*, 165 (1), 193–200. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4325-2>

Çakar, B., Sürmeli, ZG, Öner, PG, Yelim, ES, Karabulut, B. y Uslu, R. (2018). El impacto de la distribución de subtipos en el resultado del cáncer de mama inflamatorio. *La Revista de Salud Mamaria*, 211–217. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.4170>

Casasent, A., Schalck, A., Gao, R., Sei, E., Long, AN, Pangburn, W., Casasent, TD, Meric-Bernstam, F., Edgerton, ME y Navin, NE (2018b). Invasión multiclonal en tumores de mama identificados mediante secuenciación topográfica unicelular. *Celda*, 172 (1–2), 205-217.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.007>

Carey, L. A., Perou, C. M., Livasy, C. A., Dressler, L. G., Cowan, D. A., Conway, K., Karaca, G., Troester, M. A., Tse, C. K., Edmiston, S. N., Deming, S. L., Geradts, J., Cheang, M. C., Nielsen, T. O., Moorman, P. G., Earp, H. S., & Millikan, R. C. (2006). Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 295(21), 2492.

Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. A., & Thun, M. J. (2003b). Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *The New England Journal of Medicine*, 348(17), 1625–1638. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021423>.

Cejudo-Arteaga, S., Guerrero-Ramos, M. Á., Kuri-Exome, R., Martínez-Cordero, E., Farias-Serratos, F., & Maldonado-Vega, M. (2022). Epidemiología del Cáncer de Mama en Mujeres Mexicanas con Obesidad como Factor de Riesgo. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 23 (18), 10742. <https://doi.org/10.3390/ijms231810742>.

Chan, DSM, Vieira, A., Aune, D., Bandera, EV, Greenwood, DC, McTiernan, A., Rosenblatt, DN, Thune, I., Vieira, R. y Norat, T. (2014). Índice de masa corporal y supervivencia en mujeres con cáncer de mama: revisión sistemática de la literatura

y metanálisis de 82 estudios de seguimiento. *Anales de Oncología*, 25 (10), 1901-1914. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu042>.

Dawood, S., Lei, X., Litton, JK, Buchholz, TA, Hortobágyi, GN y González-Angulo, AM (2012). Impacto del índice de masa corporal en los resultados de supervivencia entre mujeres con cáncer de mama triple negativo en etapa temprana. *Cáncer de mama clínico*, 12 (5), 364–372. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2012.07.013>.

Deng, C. (2006c). BRCA1: punto de control del ciclo celular, inestabilidad genética, respuesta al daño del ADN y evolución del cáncer. *Investigación de ácidos nucleicos*, 34 (5), 1416-1426. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl010>.

Devericks, E., Carson, M. S., McCullough, L. E., Coleman, M. M., & Hursting, S. D. (2022). The obesity-breast cancer link: a multidisciplinary perspective. *Cancer and Metastasis Reviews*, 41(3), 607–625. <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10043-5>.

Garrido-Castro, A. C., Lin, N., & Polyak, K. (2019). Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discovery*, 9(2), 176-198. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1177>.

Gorringe, KL y Fox, SB (2017b). Biología, biomarcadores y diagnóstico in situ del carcinoma ductal. *Fronteras en Oncología*, 7. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00248>.

Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, TE, Calle, E., Heath, C., Coates, R., Liff, J., Talamini, R., Chantarakul, N., Koetsawang, S., Rachawat, D., Morabia, A., Schuman, LM, Stewart, WF, Szklo, M., Bain, C., Schofield, FD, Siskind, V. Meirik, O. (2002c). Alcohol, tabaco y cáncer de mama: reanálisis colaborativo de datos individuales de 53 estudios epidemiológicos, incluidas 58 515 mujeres con cáncer de mama y 95 067 mujeres sin la enfermedad. *Revista británica de cáncer*, 87 (11), 1234-1245. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600596>.

Iyengar, NM, Hudis, CA y Dannenberg, AJ (2013). Obesidad e inflamación: nuevos conocimientos sobre el desarrollo y la progresión del cáncer de mama. Libro

educativo de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, 33, 46–51. https://doi.org/10.14694/edbook_am.2013.33.46.

Iyengar, NM, Arthur, R., Manson, JE, Chlebowski, RT, Kroenke, CH, Peterson, LL, Cheng, T., Feliciano, E., Lane, DS, Luo, J., Nassir, R., Pan, K., Wassertheil-Smoller, S., Kamensky, V., Rohan, TE y Dannenberg, AJ (2019). Asociación de grasa corporal y riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con índice de masa corporal normal. *JAMA Oncología*, 5 (2), 155. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5327>.

Jarde, T., Perrier, S., Vasson, M., & Caldefie-Chezet, F. (2011). Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. *European Journal of Cancer*, 47(1), 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.005>.

Kamineni, A., Anderson, M. L., White, E. Taplin, S. H., Porter, P. L., Ballard-Barbash, R., Malone, K. E., & Buist, D. S. (2012). Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early-stage breast cancer in a mammographically screened population. *Cancer Causes & Control*, 24(2), 305-312. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0115-7>.

Kelsey, JL, Gammon, MD y John, EM (1993). Factores reproductivos y cáncer de mama. *Revisiones epidemiológicas*, 15 (1), 36–47. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036115>.

Kim, T., Han, W., Kim, MK, Lee, JW, Kim, J., Ahn, S., Lee, H., Moon, H., Lee, KH, Kim, TY, Han, SW, Im, SA, Park, IA, Kim, JY y Noh, DY (2015). Importancia predictiva de la expresión de p53, Ki-67 y Bcl-2 para la respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama triple negativo. *Revista de cáncer de mama*, 18 (1), 16. <https://doi.org/10.4048/jbc.2015.18.1.16>.

Kolak, A., Kaminska, M., Sygit, K., Budny, A., Surdyka, D., Kukielka-Budny, B., & Burdan, F. (2017). Primary and secondary prevention of breast cancer. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 24(4), 549–553. <https://doi.org/10.26444/aaem/75943>.

Körner, A., Pazaitou-Panayiotou, K., Kelesidis, T., Kelesidis, I., Williams, CJ, Kaprara, A., Bullen, JW, Neuwirth, A., Tseleni, S., Mitsiades, N., Kieß, W. y Mantzoros, CS (2007). Adiponectina total y de alto peso molecular en el cáncer de mama: estudios in vitro e in vivo. *La Revista de Endocrinología Clínica y Metabolismo*, 92 (3), 1041–1048. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1858>.

Makarem, N., Chandran, U., Bandera, EV y Parekh, N. (2013b). Grasa dietética en la supervivencia del cáncer de mama. *Revisión anual de nutrición*, 33 (1), 319–348. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-112912-095300>.

Marrón-Ponce, JA, Tolentino-Mayo, L., Hernández-F, M., & Batis, C. (2018). Tendencias en las compras de alimentos ultraprocesados de 1984 a 2016 en los hogares mexicanos. *Nutrientes*, 11 (1), 45. <https://doi.org/10.3390/nu11010045>.

Morris, PG, Zhou, XK, Milne, GL, Goldstein, DA, Hawks, L., Dang, CT, Modi, S., Fournier, M., Hudis, CA y Dannenberg, AJ (2013). Los niveles elevados de PGE-M urinaria, un biomarcador de inflamación, ocurren en asociación con la obesidad, el envejecimiento y las metástasis pulmonares en pacientes con cáncer de mama. *Investigación sobre la prevención del cáncer*, 6 (5), 428–436. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-12-0431>.

Moschos, S. J., Chan, J. L., & Mantzoros, C. S. (2002). Leptin and reproduction: a review. *Fertility and Sterility*, 77(3), 433–444. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)03010-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)03010-2).

Mowad, R., Chu, Q. D., Li, B. D., Burton, G. V., Ampil, F. L., & Kim, R. H. (2013). Does obesity have an effect on outcomes in triple-negative breast cancer? *Journal of Surgical Research*, 184(1), 253–259.

Nino, Ferri N, Ferri A, Felice A, Ferri A, Francisco A, Brunicardi H, Rafael A, Franco T, Alejandro E, & Franco M, Arturo L. (2010). Cáncer de mama e índice de masa corporal en mujeres posmenopáusicas. *Revista Venezolana de Oncología*, 22(2), 94-102. http://homolog-ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0798-05822010000200003&lng=es&nrm=iso.

Organización Panamericana de la Salud.(2023).
<http://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>.

Oshi, M., Newman, S., Murthy, V., Tokumaru, Y., Yan, L., Matsuyama, R., Endo, I. y Takabe, K. (2020). ITPKC como biomarcador pronóstico y predictivo de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama triple negativo. *Cánceres*, 12 (10), 2758. <https://doi.org/10.3390/cancers1210275>.

Saxena, NK, Taliaferro-Smith, LT, Knight, BB, Merlin, D., Anania, FA, O'Regan, R. y Sharma, D. (2008). La interferencia bidireccional entre la leptina y la señalización del factor de crecimiento similar a la insulina I promueve la invasión y migración de células de cáncer de mama mediante la transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico. *Investigación del cáncer*, 68 (23), 9712–9722. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-1952>.

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGIA, A.C., Consenso Mexicano de Oncología, Sociedad Mexicana de Radioterapeutas, Asociación Mexicana de Mastología, & COLEGIO Y ASOCIACIÓN MEXICANA DE PATÓLOGOS A.C. (2023). Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario (10th ed.).

Suzuki, R., Orsini, N., Saji, S., Key, TJ y Wolk, A. (2009). Peso corporal e incidencia de cáncer de mama definidos por el estado de los receptores de estrógeno y progesterona: un metanálisis. *Revista Internacional de Cáncer*, 124 (3), 698–712. <https://doi.org/10.1002/ijc.23943>.

Tait, S. D., Pacheco, J. A., Gao, F., Bumb, C., Ellis, M. J., & X, C., MA. (2014). Body mass index, diabetes, and triple-negative breast cancer prognosis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 146(1), 189–197. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3002-y>.

Turner, NC y Reis-Filho, JS (2013b). Abordar la diversidad del cáncer de mama triple negativo. *Investigación clínica del cáncer*, 19 (23), 6380–6388. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-0915>.

Wensveen, F. M., Valentić, S., Sestan, M., Wensveen, T. T., & Polić, B. (2015). The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue

inflammation. *European Journal of Immunology*, 45(9), 2446–2456.
<https://doi.org/10.1002/eji.201545502>.

World Health Organization: WHO. (2021). Cáncer de mama. www.who.int.
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.

XXIX. ANEXOS

ANEXO 1. Relación entre la edad y el Estado Clínico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

	ESTADIO CLÍNICO	N	MEDIA	MEDIANA	DE	MÍNIMO	MÁXIMO
EDAD	IV	12	53.3	48.0	16.67	31.0	87.0
	IIIC	2	57.5	57.5	6.36	53.0	62.0
	IIIB	7	49.4	52.0	10.98	30.0	61.0
	IIIA	16	51.6	50.0	8.18	36.0	71.0
	IIB	4	43.8	45.0	7.80	34.0	51.0
	IIA	5	47.2	42.0	14.38	31.0	66.0
	IA	2	66.5	66.5	4.95	63.0	70.0

ANEXO 2. Relación entre el IMC y el Estado Clínico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

	Estadio Clínico	N	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
IMC	IV	12	26.6	27.3	5.368	19.2	35.2
	IIIC	2	28.6	28.6	4.158	25.7	31.6
	IIIB	7	29.1	27.7	5.805	24.0	41.0
	IIIA	16	28.7	29.2	5.239	19.3	36.5
	IIB	4	29.0	30.7	6.033	20.4	34.0
	IIA	5	31.4	31.6	1.602	29.0	33.1
	IA	2	31.3	31.3	0.226	31.1	31.4

ANEXO 3. Relación entre la expresión de Ki67 y el Estado clínico de las pacientes.

		Estadio Clínico		N		Media		Mediana		DE		Mínimo		Máximo	
Ki67		IV		12		48.8		60.0		32.1		5		90	
		IIIC		2		66.5		66.5		23.3		50		83	
		IIIB		7		52.9		50		19.8		20		80	
		IIIA		16		49.8		50.0		25.9		10		90	
		IIB		4		26.3		27.5		27.5		0		50	
		IIA		5		46.0		40		24.1		20		80	
		IA		2		60.0		60.0		14.1		50		70	

ANEXO 4. Base de datos elaborada para este estudio

Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN	AO	AP	AQ	AR	AS	AT	AU	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	
Comorbilidad		PESO		IMO INICIAL	IMO FINAL	BIRADS	Hulligata		Lactancia		Edad de primer embarazo a término	Sedoterapia		Alcoholismo		Tabaquismo		Historia personal BRCA		Historia familiar personal de cáncer de mama		Menarca (Año de inicio)	Menopausia (Año de inicio)	Factores asociados a radiación en tórax					
Pulmon	Diabetes	Hipertensión					SI	NO	SI	NO		SI	NO	SI	NO	SI	NO	1	2	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO		
X			NORMAL	22.4				X						X		X					X	X							Esperar defunc SIN SEGUIMIENTO RECIBO OT 16 SE PRO
		X	OBEESIDAD GRADO II	35.73		V		X				X		X		X					X	X			X		X		EN SEGUIMIENTO
			SOBREPESO	28.97				X	X		16 AÑOS	X		X		X	X			X	X			X		X			EN SEGUIMIENTO
			OBEESIDAD GRADO II	34.55		VI		X	X		19 AÑOS	X		X		X	X			X	X			X		X			EN SEGUIMIENTO
			OBEESIDAD GRADO III	41				X				X									X	11 AÑOS							SIN SEGUIMIENTO EN SEGUIMIENTO NEODYSPLASIA OPERADA OVARIO CONDICION F SESIONE SE ENOL DE SEGUIMIENTO
			SOBREPESO	27.02				X				X		X		X						11 AÑOS	X		41 AÑOS		X		EN SEGUIMIENTO OSCA Y GANGLI DUBERDOL COMPLETA+1 RIESGO Y OLOC
			SOBREPESO	28.27		V		X			17 AÑOS		X	X										X		X			EN SEGUIMIENTO
			NORMAL	24.9				X		X	20 años		X	X		X	X				X	X			X		X		SIN SEGUIMIENTO NEGATIVO, A RESPUESTA CLIN DE LA ENFERM MALAS COP
			NORMAL	19.52		IVB		X			25 AÑOS	X		X		X					X	X			X		X		EN SEGUIMIENTO