



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

**HOSPITAL GENERAL DE ZONA Y MEDICINA FAMILIAR NO. 1  
DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**TEMA  
“FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE CÁNCER DE MAMA  
TRIPLE NEGATIVO”**

**QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO  
EDUARDO FLORES MONROY**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA FAMILIAR**

**DR. JOSÉ FRANCISCO DUARTE ANDRADE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR  
CATEDRÁTICO TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR**

**DRA. DOLORES PAOLA TORRES GARCÍA  
MÉDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA  
ASESOR CLÍNICO**

**DRA. TONANZIN REFUGIO ACOSTA  
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR  
ASESOR METODOLÓGICO**

**PERIODO DE LA ESPECIALIDAD  
2010 – 2013**

**POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

**M.C. ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL  
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS  
DE LA SALUD DE LA U.A.E.H.**

\_\_\_\_\_

**DR. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA  
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA DEL I.C.Sa.**

\_\_\_\_\_

**DR. ERNESTO FRANCISCO GONZÁLEZ HERNÁNDEZ  
COORDINADOR DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**

\_\_\_\_\_

**DRA. LOURDES CRISTINA CARRILLO ALARCÓN  
CATEDRÁTICA TITULAR Y ASESOR  
EN METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

\_\_\_\_\_

**POR EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA Y MEDICINA FAMILIAR No. 1 DEL  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DRA. GRESS MARISELL GÓMEZ ARTEAGA  
COORDINADORA DE PLANEACIÓN Y ENLACE  
INSTITUCIONAL DELEGACIÓN DEL IMSS HIDALGO**

\_\_\_\_\_

**DRA. ELBA TORRES FLORES  
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE EDUCACIÓN EN SALUD  
DELEGACIONAL IMSS HIDALGO**

\_\_\_\_\_

**DRA. SILVIA CRISTINA RIVERA NAVA  
DIRECTORA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA  
Y MEDICINA FAMILIAR NO. 1, PACHUCA, HIDALGO, IMSS.**

\_\_\_\_\_

**DR. MARIA DE LA LUZ SUSANA ROMERO MORENO  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA Y  
MEDICINA FAMILIAR NO. 1, PACHUCA, HIDALGO IMSS**

\_\_\_\_\_

**DR. JOSÉ FRANCISCO DUARTE ANDRADE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR CATEDRÁTICO  
TITULAR DEL PROGRAMA EN MEDICINA FAMILIAR**

\_\_\_\_\_

**DRA. DOLORES PAOLA TORRES GARCÍA  
MÉDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA  
ASESOR CLÍNICO**

\_\_\_\_\_

**DRA. TONANZIN REFUGIO ACOSTA  
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR  
ASESOR METODOLÓGICO**

\_\_\_\_\_

## **Dedicatoria:**

**Dedico esta tesis con todo mi amor y cariño a las personas que creyeron en mí:**

**En primer lugar a Dios por haberme permitido llegar a este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.**

**A mi amada esposa Claudia, por su apoyo y ánimo que me brinda día a día para alcanzar nuevas metas, tanto profesionales como personales.**

**A mi madre Nemoria por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante, que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada por su amor.**

**A mi padre Fernando por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundido siempre, por el amor mostrado para salir adelante y por su amor.**

**A mi hermano Marcos por tomar las riendas y ser el ejemplo de un buen hermano mayor, a mi hermano Roberto por su sencillez y su enseñanza de humildad, a mi hermana Eva quien me enseñó que por más oscura que sea la noche, siempre saldrá el sol, a mi cuñado Guillermo porque siempre ha estado ahí para apoyarme. ¡Gracias a ustedes!**

**A mis maestros Dra. Paola Torres y Tonanzin Refugio por su gran apoyo y motivación para la elaboración de esta tesis. Finalmente a los maestros, aquellos que marcaron cada etapa de mi camino profesional.**

## **Agradecimientos:**

**Debo agradecer de manera especial y sincera a la Dra. Dolores Paola Torres García por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigador. Las ideas propias, siempre enmarcadas en su orientación y rigurosidad han sido la calve del buen trabajo que hemos realizado juntos, el cual no se puede concebir sin su siempre oportuna participación. Le agradezco también el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de esta tesis.**

## INDICE.

I.	PORTADA.....	1
II.	HOJA DE FIRMAS.....	2
III.	DEDICATORIA.....	3
IV.	AGRADECIMIENTOS.....	4
V.	INDICE.....	5
VI.	RESUMEN.....	6
VII.	MARCO TEORICO.....	7
VIII.	JUSTIFICACION.....	26
IX.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
X.	OBJETIVOS.....	31
XI.	HIPOTESIS.....	32
XII.	MATERIAL Y METODOS.....	33
XIII.	VALORES ETICOS.....	38
XIV.	RECURSOS.....	39
XV.	RESULTADOS.....	41
XVI.	DISCUSION.....	51
XVII.	CONCLUSIONES.....	53
XVIII.	CRONOGRAMA.....	54
XIX.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	55
XX.	ANEXOS.....	59

## VI.- RESUMEN.

### TITULO. FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS DE CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.

**ANTECEDENTES.** El carcinoma mamario es una enfermedad heterogénea, los parámetros de clasificación, y los factores pronósticos no siempre predicen su curso clínico. Dicho cáncer es el más frecuente en las mujeres y se han hecho múltiples esfuerzos para clasificarlo con base en su perfil genético y el perfil de tinción de inmunohistoquímica. Un subtipo de esta patología el cáncer de mama triple negativo se define por su falta de expresión a receptores de estrógeno, receptores de progesterona y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2. Representa 15% de todos los cánceres de mama el cual es más frecuente en mujeres premenopáusicas y afroamericanas. Tiene distintas características moleculares, histológicas y clínicas, que incluyen particularmente el mal pronóstico a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia estándar.

**OBJETIVO.** Determinar los factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama triple negativo en mujeres derechohabientes del HGZ MF 1.

**MATERIAL Y METODOS.** Se trata de estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Se recolectara la información basada en los expedientes de todas las usuarias diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo tomando como universo de trabajo el Hospital General de Zona y Medicina Familiar numero 1, de Pachuca, Hidalgo, se tomara como población todas las pacientes con cáncer de mama triple negativo y se tratara de una muestra no probabilística ya que se analizaran todos los expedientes. La información se descargará en hojas de recolección de datos diseñadas para poder realizar estudios y análisis que faciliten la interpretación de la información y la elaboración de conclusiones (anexas a este proyecto de investigación). Se incluirán a todas las mujeres diagnosticadas con esta patología independientemente de la edad, evolución y tipo de tratamiento. La recolección de la información se llevara a cabo por parte del médico residente dentro del archivo clínico de la institución mencionada. Los datos se abordaran mediante estadística descriptiva.

**ANALISIS ESTADISTICO.** Los datos se abordaron mediante estadística descriptiva, recolectando, ordenando, analizando y representando un conjunto de datos con el fin de describir apropiadamente las características de los factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama triple negativo.

**RECURSOS E INFRAESTRUCTURA. Humanos.** Medico adscrito encargado del Servicio de Oncología Médica como Asesor Clínico, medico con especialidad en Medicina Familiar quien actuará como Asesor Metodológico, las asesorías serán de forma educativa y no requerirán compensación económica. El encargado de llevar el protocolo de estudio en tiempo y forma es el médico residente de Medicina Familiar. **Físicos.** Expedientes de las usuarias diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo en el Hospital General de Zona y Medicina Familia numero 1. Formatos impresos del anexo, 1000 hojas bond blancas, 10 lápices número dos, 10 lapiceros color negro, Una libreta profesional de raya, 2 marca textos Una computadora portátil. Financiamiento. Todos los gastos correrán por parte del investigador. Factibilidad. Los recursos gastados no afectaran la economía del IMSS ya que correrán por parte del investigador.

**EXPERIENCIA DEL GRUPO.** Se cuenta con el apoyo de un medico especialista en oncología médica, un médico especialista en medicina familiar y metodología de la investigación, residente de medicina familiar.

**RESULTADOS.** Se analizaron 28 expedientes y estos son los resultados, la edad promedio al diagnóstico fue de 51.1 años, el 50% de pacientes tuvieron un IMC de 24.9, un 17% presentaron estirpe T3N0M0 y otro 17% T3N1M0, un 78% hubo un reporte histopatológico de carcinoma ductal infiltrante, 61% se observó estado ganglionar, 71% tuvieron un grado histológico III, en promedio la última regla fue a los 46.6 años, 79% de todas las pacientes no han presentado recurrencia, la sobrevivida global es de 30.2 meses y de las 28 usuarias incluidas en el estudio solo 2 fallecieron.

**CONCLUSIONES.** Este estudio tiene debilidades que deben ser consideradas al momento de interpretar los resultados ya que se trata del análisis retrospectivo de una población pequeña, en los resultados se encontraron diferencias en cuanto a los factores pronósticos y predictivos de cáncer de mama triple negativo reportados a nivel mundial y nacional, ya que no hay alta recurrencia ni alta mortalidad, por lo que se sugiere se amplíe la investigación, tomando en cuenta factores locales, geográficos, reproductivos, ambientales, alimentarios y de etnia.

## **VII. - MARCO TEORICO.**

### **CANCER DE MAMA.**

El cáncer de mama es una enfermedad muy heterogénea y es importante analizar los factores patológicos, biológicos y epidemiológicos que influyen en la etapa de presentación con el fin de desarrollar estrategias efectivas para mejorar los resultados clínicos. Los antecedentes socioeconómicos, culturales y étnicos también influyen en el escenario en la presentación. Así mismo los factores genéticos y biológicos que influyen en el fenotipo de la enfermedad en los diferentes grupos étnicos (1).

Esta patología ha tenido una trayectoria ascendente en las últimas décadas, que se manifiesta con el incremento de las muertes por esta causa entre mujeres de 25 años de edad en adelante. Esta situación se vincula con los estilos de vida, así como con las transiciones demográfica y epidemiológica, procesos que han favorecido el aumento en la esperanza de vida de la población y por ende el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas (2,3).

### **EPIDEMIOLOGIA.**

El carcinoma mamario se encuentra entre los padecimientos que destacan en el panorama epidemiológico mundial, cuya tasa de incidencia y mortalidad varía en relación con el área geográfica y las condiciones de vida (4). Este tipo de cáncer es el más común entre las mujeres a nivel mundial, pues representa 16% de todos los cánceres femeninos y, aunque este padecimiento está considerado como una enfermedad del mundo desarrollado, la mayoría de las defunciones por esta causa se registran en los países en desarrollo (5).

Aunque se conocen varios factores de riesgo para esta enfermedad, en la mayoría de las mujeres afectadas no es posible identificarlos específicamente. La incidencia diferencial en este cáncer en los países puede explicarse además por los efectos de la alimentación, unidos a la mayor edad al primer embarazo, el menor número de partos y el acortamiento de la lactancia (6).

El destacado incremento de la mortalidad por esta enfermedad en las mujeres mexicanas ha sido constante desde hace varias décadas de acuerdo con el número de defunciones y las tasas de mortalidad registradas; esta situación ha constituido una prioridad para países como el nuestro, y ha sido abordada en la literatura médica como un problema de salud pública, pues a partir de 2006 estas muertes superaron las causadas por cáncer cervicouterino. La evidencia observada en las defunciones femeninas por cáncer de mama en la población nacional presenta un registro de 1 206 muertes en 1980, que alcanza un total de

4897 en 2009; dichos valores absolutos representan 0.3 y 0.9% respecto de las defunciones generales nacionales de esos años (7).

## **ETIOLOGIA.**

La etiología del cáncer de mama es un proceso complicado y afectado por muchos factores, tales como antecedentes familiares o de mutaciones genéticas, los factores dietéticos, estrógenos, sobrepeso u obesidad y factores endógenos relacionados con la exposición. Numerosos estudios se han realizado para comprender los factores de riesgo, sin embargo no se ha alcanzado consenso debido a diferencias en el tamaño de la muestra, costumbres locales, estilo de vida, la cultura y las condiciones de salud (8).

La glándula mamaria se somete a la mayor parte de su desarrollo después del nacimiento (9). Durante la embriogénesis, un rudimentario sistema de conductos se desarrolla. Con la excepción de las primeras etapas del desarrollo fetal, dentro del útero la formación de la glándula mamaria parece ser independiente de las hormonas esteroideas. Desde el nacimiento hasta la pubertad, el crecimiento mamario (mamogénesis) es mínimo y proporcional a la del cuerpo que representa un crecimiento isométrico. Este período es considerado como una fase de reposo en la evolución de la glándula. Alrededor de la pubertad el crecimiento mamario se activa y se caracteriza por una rápida extensión y la ramificación del sistema de conductos, a saber, el crecimiento alométrico. Bajo la influencia de las hormonas sistémicas los conductos empiezan a expandirse en el estroma circundante. Con repetidos ciclos de celo y durante el embarazo, la complejidad de este sistema de conductos aumenta mediante la adición de ramificación. Por último, en el embarazo a mediados / finales, los alvéolos de todas partes del sistema ductal. Este proceso dinámico está bajo control hormonal estricto.

Por otro lado, cabe recordar que la glándula mamaria se compone de dos grandes compartimentos celulares: a) un epitelio altamente dinámico que se somete a ciclos de proliferación, diferenciación y apoptosis en respuesta a las señales locales y endocrinas, b) un estroma subyacente que contiene fibroblastos, células endoteliales y los adipocitos, que en conjunto forman la almohadilla de grasa mamaria. El epitelio de la glándula mamaria se compone de linajes de células luminales y basales / mioepiteliales. Las células de la línea luminal ductal de la luz secretan la leche en la diferenciación terminal en células lóbulo-alveolar. Las células basales / mioepiteliales residen entre estas células luminales y la membrana basal para asegurar la contractilidad del conducto (10).

El cáncer de mama se origina en subversiones de las vías normales de crecimiento de las células epiteliales mamarias, debido a mutaciones genéticas y modificaciones epigenéticas en los supresores de tumores, oncogenes y genes de reparación del ADN. El cáncer de mama del subtipo (luminal, basal) ha sido definido por los patrones de expresión de los genes que reflejan estos linajes.



Tumores subtipos luminales mantienen un estado más diferenciado y menos agresivos que los subtipos basal. Los procesos de desarrollo posnatal normal de la glándula mamaria son similares a los directamente relacionados con la carcinogénesis (por ejemplo, la invasión, la proliferación, angiogénesis y la resistencia a la remodelación de apoptosis). Por lo tanto, la determinación de cómo se regula el destino de células durante el desarrollo normal de la glándula mamaria debe facilitar la identificación en base a la mecánica de las diferencias fenotípicas entre los cánceres de mama luminal y basal, y debe avanzar en el diseño de subtipo específico para la terapéutica (11).

### **GRADO HISTOLOGICO.**

Carcinomas invasivos se subdividen morfológicamente de acuerdo con sus patrones de crecimiento y el grado de la diferenciación, el último de los cuales refleja la proximidad entre ellas y también en las cuales se asemejan a las células epiteliales de mama normales. Esta subdivisión debe lograrse mediante la evaluación del tipo de grado histológico. Aunque el tipo de tumor proporciona valiosa información pronóstica, la mayoría (60 a 75%) de los cánceres de mama no tienen ningún tipo de características especiales. Los tipos especiales que muestran importancia pronóstica distinta son relativamente poco comunes. Como consecuencia tenemos que el papel de la clasificación histológica es muy importante en la actualidad para la toma de decisiones (12).

El Grado histológico del tumor se basa en el grado de diferenciación del tejido tumoral. En el cáncer de mama, se refiere a la evaluación semi-cuantitativa de la morfología y sus características. Es un método relativamente simple y de bajo costo, que sólo requiere preparación adecuada con hematoxilina-eosina, secciones teñidas con tejido del tumor para ser evaluada por un patólogo. Esto se basa en la evaluación de tres características morfológicas: (a) formación de la glándula, (b) pleomorfismo nuclear, y mitótica (c) conteo (13).

### **CLASIFICACION TNM.**

El cáncer de mama se describe típicamente en etapas, de acuerdo con la presencia y el tamaño del tumor, las metástasis en los ganglios linfáticos axilares, y otros factores. T se refiere al “tamaño” del tumor. Para los tumores de mama, más grande que 2cm cambia la categoría T. N se refiere al “estado del ganglio”, que cambia a medida que el tumor se extiende a los ganglios linfáticos. M se refiere a “metástasis”, lo que indica que el cáncer se ha propagado a lugares más allá del seno. La clasificación TNM fue desarrollada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC por sus siglas en ingles), (14, 15,16).

## TNM.

T: tumor primario

Tx. El tumor primario no puede ser valorado

- T0. No se evidencia tumor a la exploración física.
  - Tis .Carcinoma in situ.
  - Tis (CDIS). Carcinoma ductal in situ
  - Tis (CLIS). Carcinoma lobulillar in situ
  - is (Paget). Enfermedad de Paget del pezón sin tumor
- T1. Tumor de 2 cm o menor :
  - T1mic. Micro invasión de 0,1 cm. o menos en su diámetro mayor.  
Cuando hay varios focos de Micro invasión, se clasifica según el de mayor tamaño.
  - T1a. Mayor de 0,1 hasta 0,5 cm.
  - T1b. De más de 0,5 hasta 1 cm.
  - T1c. De más de 1 cm, hasta 2 cm.
- T2. Tumor de más de 2 cm, hasta 5 cm.
- T3. Tumor de más de 5 cm.
- T4. Tumor de cualquier tamaño con afectación de pared torácica o de piel  
La afectación de la pared torácica incluye afectación de las costillas, los músculos intercostales y serrato mayor, pero no la afectación de los músculos pectorales
  - T4a. Afectación de pared torácica
  - T4b. Edema (piel de naranja) o ulceración de piel de la mama o nódulos satélites cutáneos (letálides) en la misma mama
  - T4c. T4a + T4b
  - T4d. Carcinoma inflamatorio.  
Induración cutánea difusa con borde erisipeloides y sin tumor palpable generalmente. Si no es medible, se clasificará como Tx. Categorías T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> y T<sub>3</sub> pueden coexistir con lesiones cutáneas, pero no las

descritas en el carcinoma inflamatorio sin que ello afecte a la clasificación

#### N: Ganglios linfáticos regionales

- Nx. La afectación ganglionar no puede ser valorada
- N0. No se palpan adenopatías axilares
- N1. Adenopatías axilares móviles homolaterales
- N2. Adenopatías axilares fijas homolaterales o de la mamaria interna homolateral\*
  - N2a. Adenopatías axilares fijas unas a otras o a otras estructuras
  - N2b. Adenopatías en la mamaria interna\* homolateral en ausencia de adenopatías axilares palpables.
- N3.
  - N3a. Adenopatías infra claviculares con o sin ganglios axilares
  - N3b. Adenopatías axilares y de la mamaria interna\*
  - N3c. Adenopatías supraclaviculares homolaterales con o sin ganglios axilares o de la mamaria interna\*.

Nota sobre ganglios de la cadena de la mamaria interna:

\*clínicamente aparentes: adenopatías detectadas por exploración clínica o por métodos de diagnóstico por la imagen (excepto linfoscintigrafía)

#### M: Metástasis a distancia

- Mx. No puede valorarse la presencia de metástasis
- M0. Ausencia de metástasis
- M1. Metástasis a distancia.

Clasificación histopatológica postoperatoria.

#### pT: Tumor primario

Las categorías pT se corresponden a las T del tumor clínico. Los tumores micro invasivos con componente in situ extenso, se clasificarán como T1a. Se precisa que los márgenes alrededor del tumor sean mínimos.

#### pN: Ganglios linfáticos regionales

Para su catalogación requiere al menos la exéresis del nivel I axilar de Berg y como mínimo el estudio de 6 ganglios.

Cuando la clasificación se base solamente en el estudio del ganglio/s centinela, sin disección axilar, se indicará con (sn).

- pNx. No puede valorarse. No ha sido extirpada, o lo ha sido con anterioridad
- pN0. No hay afectación ganglionar metastásica. En los casos en que existan grupos aislados de células atípicas (ITC), en zonas no superiores a 0,2 mm, se clasificarán como pN0, aunque serán analizados separadamente
- pN1mi. Micro metástasis. (más de 0,2 mm, pero menos de 2 mm,).
- pN1.
  - pN1a. Metástasis en 1-3 ganglios axilares, al menos uno de más de 2 mm.
  - pN1b. Micro metástasis en mamaria interna+ por disección de ganglio centinela
  - pN1c. pN1a + pN1b
- pN2.
  - pN2a. Metástasis en 4-9 ganglios axilares, al menos uno de más de 2 mm.
  - pN2b. Metástasis en ganglios de la mamaria interna++, sin metástasis axilares
- pN3.
  - pN3a. Metástasis en 10 o más ganglios axilares como mínimo de 2 mm o metástasis en ganglios infra claviculares.
  - pN3b. Metástasis en mamaria interna++ con metástasis axilar; o metástasis en más de 3 ganglios axilares con micro metástasis de la mamaria interna+ detectadas mediante la disección de ganglio centinela

Nota sobre ganglios de la cadena de la mamaria interna:  
+: clínicamente no aparentes: adenopatías no detectadas por exploración clínica o por métodos de diagnóstico por la imagen (excepto linfoscintigrafía)  
++: clínicamente aparentes: adenopatías detectadas por exploración clínica o por métodos de diagnóstico por la imagen (excepto linfoscintigrafía) o macroscópicamente visibles.

### **Ganglio Centinela**

El ganglio centinela es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor primario.

- pNX (sn). No ha sido valorado
- pN0 (sn). No hay afectación metastásica
- pN1 (sn). Metástasis

#### Células tumorales aisladas (ITC)

Grupos aislados de células atípicas en zona no superior a los 0.2 mm. Son diagnosticadas habitualmente por inmunohistoquímica o métodos moleculares (PCR), pero deben ser valoradas por tinción con hematoxilina y eosina. Estos casos deben valorarse separadamente.

- pN0. No metástasis, no ITC
- pN0(i-) No metástasis histológica, inmunohistoquímica negativa
- pN0(i+) No metástasis histológica, inmunohistoquímica positiva
- pN0(mol-) No metástasis histológica, métodos moleculares negativos
- pN0(mol+) No metástasis histológica, métodos moleculares positivos

Cuando el diagnóstico de células tumorales aisladas se realiza en el ganglio centinela, a esta clasificación se añadirá (sn).

pM: Metástasis a distancia.

Se corresponden con las consideradas en la clasificación clínica. Los casos con grupos de células atípicas aisladas serán clasificados separadamente.

#### **Clasificación R**

La ausencia o presencia de tumor residual tras el tratamiento se puede describir con el símbolo R.

#### Tratamiento neo adyuvante

En los casos en que se haya realizado un tratamiento previo sistémico o radioterápico a la cirugía, en la clasificación histopatológica se indicará con el prefijo “y”

- RX : No puede valorarse la presencia de tumor residual
- R0 : Ausencia de tumor residual
- R1 : tumor residual microscópico
- R2 : Tumor residual macroscópico

Clasificación por estadios.

- Dependiendo de la valoración histopatológica del TNM, se pueden clasificar las lesiones mamarias malignas por estadios.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1*	N0	M0
Estadio II A	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio III A	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio III B	T4	N0, N1, N2	M0
Estadio III C	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

El comité americano de Cáncer (AJCC) desarrollo el sistema de clasificación TNM en 1959 y continúa siendo actualizada. Sin embargo, su utilidad como indicador de pronóstico, en lugar de un factor predictivo para guiar la terapia específica, sigue siendo su principal valor en la práctica clínica actual (17).

Las características biológicas del tumor incluyen el tipo y grado histológicos, la invasión vascular, la actividad proliferativa de las células neoplásicas, la presencia de receptores hormonales (estrogénicos y progestágenos), marcadores genéticos tales como la amplificación de oncogenes (HER-2/neu), delección de genes supresores, mutaciones (p53, bcl2), presencia de nuevos vasos sanguíneos próximos al tumor (angiogénesis) y la presencia de micrometástasis en médula

ósea, detectada por anticuerpos monoclonales. Así mismo, deben ser considerados otros factores pronósticos, entre ellos la edad de la paciente. En virtud de la necesidad de desarrollar tratamientos más efectivos y específicos, se requieren marcadores que permitan predecir más acertadamente el beneficio terapéutico. El HER-2/neu es un oncogén localizado en el cromosoma 17, que se expresa en aproximadamente el 30% de las pacientes con cáncer de mama. La expresión de este oncogén está asociada a la progresión y evolución desfavorable del cáncer de mama (18).

El examen clínico de la mama es un procedimiento cuya sensibilidad y especificidad depende casi de modo exclusivo del entrenamiento y experiencia del médico o el personal de salud. A través de esta técnica es posible reconocer cerca de 50% de las lesiones que no son visibles en la mamografía, con un valor predictivo positivo de 73% y negativo de 87%. Si bien este procedimiento puede coadyuvar a la prevención y control del CaMa, en México es necesario establecer las medidas para estandarizar y vigilar su calidad (19).

## **MANIFESTACIONES CLINICAS.**

Nódulo. Generalmente es la primera manifestación, descubierta por exploración física o mamografía de cribado. La probabilidad de que una masa sea maligna es del 50 % si no es móvil y del 14-20 % si lo es el hallazgo de un nódulo aislado o de múltiples nódulos pero con uno de ellos dominante (por su tamaño o alguna característica: bordes irregulares, adherencia, etc.) es sugestivo de cáncer de mama. El nódulo maligno de consistencia dura , de superficie irregular, fijo o móvil en conjunto con la glándula, puede adoptar diferentes formas y tamaños, generalmente no doloroso , puede provocar retracciones en la areola , en el pezón o en la piel, la probabilidad de que un nódulo con características clínicas de malignidad sea verdaderamente maligno oscila entre 70 a 92 %, a veces hay formas especiales como nódulos duros elásticos de bordes netos, de fácil movilidad y en consecuencia indistinguibles de los fibroadenomas y de los macroquistes. Dolor de mama 7 % como síntoma inicial, aumento del tamaño de la mama con engrosamiento mal de limitado, telorrea: menos del 10 %, puede ser hemático, uniporo, unilateral y espontáneo. Cambios cutáneos como en la enfermedad De Paget, eritema, formación de costras, escamas y secreción, 50 % tienen masa palpable, por retraso del diagnóstico. El cáncer inflamatorio de mama se caracteriza por inflamación difusa y aumento de tamaño de la mama, con frecuencia sin nódulos y es mas agresiva en mujeres jóvenes, este tipo de inicio es puesto en el estadio III o IV. Se presenta como una mastitis por tanto no es detectado por ecografía ni mamografía.

Cáncer de mama avanzado se caracteriza por fijación del nódulo a la pared torácica o a la piel, presencia de los ganglios satélites o úlceras en la piel, o por exageración de las marcas cutáneas habituales por linfedema (piel de naranja).

Puede existir invasión local de inicio a los ganglios linfáticos regionales, al torrente sanguíneo o ambos. Los ganglios linfáticos axilares empastados o fijos indican

expansión del tumor al igual que las linfadenopatías supraclaviculares o infraclaviculares. La afectación ganglionar aislada puede ser causa de la muerte si se produce una afectación masiva de los ganglios del mediastino y un bloqueo linfático que termina en afectación difusa del intersticio pulmonar con derrames en ambas pleuras.

La enfermedad metastásica se presenta en algunas pacientes como fracturas patológicas, disfunción pulmonar, estas aparece años o décadas después de haber hecho el diagnóstico y aun dado tratamiento al cáncer de mama, 50% se encuentran en el aparato esquelético, especialmente columna vertebral, costillas y pelvis, cerca del 25% son pulmonares y pleural, 10% abdominales (especialmente hepática y ovárica) y poco frecuente localización cerebral, en orbita, cutánea (mayoría en la región de la cirugía) y en cuero cabelludo. Sucesivamente las localizaciones son múltiples y pueden comprometer también órganos como el riñón, páncreas, tiroides e intestino (20).

### **DIAGNOSTICO.**

El diagnóstico se basa en el examen clínico, e investigaciones radiológicas (mamografía y ecografía bilateral, en casos particulares de técnicas de imágenes de resonancia magnética o de otro tipo puede ser de valor) y evaluación patológica y morfológica. El diagnóstico patológico con aspiración con aguja fina (limitado a casos con pequeños nódulos o áreas sospechosas) o biopsia con aguja gruesa se debe obtener antes cualquier procedimiento quirúrgico. El diagnóstico patológico final (debe ser de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y el TNM), se determinara analizando todo el tejido removido (21).

### **TRATAMIENTO.**

**Cirugía.** Inicialmente, por ser considerado una enfermedad local, el cáncer de mama exigía una mastectomía. Hoy en día el manejo ha evolucionado a ser más conservador, llevando a que se tome como una enfermedad sistémica que requiere manejo multidisciplinario y no únicamente quirúrgico (22).

**Quimioterapia.** El uso de poliquimioterapia reduce la tasa anual de cáncer de mama en 38% para menores de 50 años y en 20% para los de 50 a 69 años. Esto ha hecho que las mayores de 50 años reciban en menor proporción este tipo de tratamiento (23). Generalmente, reciben hormonoterapia, aun cuando el National Comprehensive Cancer Network no incluye la edad como factor determinante para recibir quimioterapia. Además, las mujeres mayores reciben un tratamiento menos agresivo en comparación con las mujeres más jóvenes (24).

Al comparar la terapia neoadyuvante y adyuvante, ambas tienen una supervivencia de 70% a 9 años y difieren en que las que reciben neoadyuvancia tienen mayor probabilidad de recibir cirugía conservadora en comparación con las que reciben adyuvancia (80% contra 67%) (25). Cuando se combina la



quimioterapia con la hormonoterapia, se reduce la tasa de recurrencia y muerte hasta por 15 años (26).

**Radioterapia.** Se confirmó su utilidad cuando se vio que las pacientes sometidas a radioterapia posoperatoria tenían menor tasa de recurrencia local y actualmente la reduce en 75%. Las nuevas técnicas de radioterapia (por ejemplo, braquiterapia) hacen que la irradiación sea guiada mediante imágenes, lo que lleva a mejor tolerancia, menor tasa de recurrencia local (4%) y mejores resultados estéticos. Los efectos adversos a corto plazo son: fatiga moderada (más de 50%), mielosupresión moderada (más de 50%) y cambios en la piel (más de 50%); a largo plazo, incluyen: reducción del tamaño e induración del seno (10 a 50%), linfedema moderado (6 a 10%), plexopatía braquial (menos de 1%), neumonitis (menos de 1%), infarto del miocardio (menos de 1%) y cáncer secundario (menos de 1%) (27).

**Moduladores selectivos del receptor de estrógeno.** Este grupo de medicamentos se unen a los receptores de estrógeno y producen un efecto citostático, logrando antagonismo en el seno. El tamoxifeno es entonces el manejo ideal de primera línea para mujeres en la posmenopausia que son aptas para la terapia endocrina. Se deben completar 5 años de tratamiento para reducir la tasa de recurrencia en 41 a 50% y la de muerte en 34 a 28%; si es menor, el uso será inefectivo y si se prolonga empeora la evolución y aumenta en dos veces el riesgo de cáncer del endometrio (28). Sus efectos adversos más frecuentes incluyen: calores (39,7%), alteraciones osteomusculares (21,3%), alteraciones del ánimo (15,2%), fatiga (15,1%), flujo vaginal (11,4%), cáncer endometrial (0,5 a 7%) y trombosis venosa (0,9 a 3,5%) (29).

## **SEGUIMIENTO Y VIGILANCIA.**

Tradicionalmente, la pesquisa del cáncer de mama incluye mamografía, autoexamen de la mama y examen clínico de la mama. Actualmente, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y la Sociedad de Ginecología Oncológica (SGO) recomiendan realizar un examen clínico bianual de la mama, así como también una mamografía anual y una resonancia magnética anual desde los 25 años de edad o antes, según la edad a la que fue diagnosticado el primer caso de cáncer en la familia. Además de:

1. Mujeres entre 25 y 70 años sin historia de cáncer de mama:
  - a. Examen mamario mensual practicado por un médico cada 6 meses, desde los 25 años de edad hasta los 70.
  - b. Mamografía anual desde los 25 años de edad hasta los 70.
  - c. Si es posible, considerar una resonancia magnética anual.
  - d. Discutir las opciones que ofrece la mastectomía profiláctica a la edad de 30 años. La cirugía conservadora del pezón puede ser una opción.

- e. Si la paciente no desea someterse a una mastectomía profiláctica, entonces se le puede recomendar tomar tamoxifeno 20 mg/día por 5 años. No se debe iniciar este tratamiento antes de los 30 años de edad ni después de los 60.
- f. La salpingo-ooforectomía profiláctica (SOB) se recomienda a mujeres entre 35 y 65 años, aunque lo ideal es no más allá de los 40 años. Después de la SOB, ofrecer terapia de reposición hormonal (TRH) con 0.625 mg de estrógenos conjugados. Si el útero está intacto, se puede añadir progesterona. Se puede continuar hasta los 50 años y luego reevaluar. Si la paciente está tomando tamoxifeno, no se recomienda la TRH.
- g. Sesiones educativas para las pacientes acerca de los signos del cáncer de mama. En caso de palpase un nódulo, debe inmediatamente ser examinada por un médico. Establecer una forma de contacto fácil y accesible para la paciente.
- h. Sesión informativa anual para las mujeres portadoras sobre las actualizaciones relacionadas con los genes BRCA1/2.

## 2. Mujeres entre 25 y 70 años con historia de cáncer de mama:

- a. Se recomienda la mastectomía contralateral antes de los 60 años de edad.
- b. Salpingo-ooforectomía entre los 25 y 65 años de edad (ideal antes de los 40).
- c. La TRH no está indicada. Si la paciente es sintomática, se recomienda el uso de cremas con estrógenos vía intravaginal.

## 3. Parientes en riesgo:

- a. Dentro de lo posible, se debe aconsejar genéticamente a todos los parientes del sexo femenino mayores de 20 años, y posteriormente ofrecer la prueba genética si el caso lo amerita.

En Estados Unidos y Canadá la resonancia magnética (RM) ha sido añadida al esquema de seguimiento, porque de acuerdo con estudios prospectivos, se ha demostrado consistentemente que la sensibilidad de la RM es mayor que la de cualquier otra modalidad. Sin embargo, no ha sido demostrado aún que el uso regular de la resonancia reduzca la mortalidad por cáncer de mama. Asimismo, se ha demostrado que la RM combinada con la mamografía y el examen clínico de la mama tiene el más alto nivel de sensibilidad para detectar cáncer de mama en pacientes de alto riesgo (30).

## **CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.**

Como se ha explicado anteriormente el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con diferentes perfiles moleculares, histológicos y clínicos (31).

La identificación de factores pronósticos y predictivos de respuesta a la terapia en el cáncer de mama, tales como: la edad, el tamaño del tumor, el grado nuclear, el grado histológico, el número de ganglios axilares metastásicos, la expresión de los receptores hormonales y del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2, han permitido clasificar las pacientes con características similares para seleccionar

y aplicar programas terapéuticos de menor o mayor intensidad. Aun así, no se ha logrado un tratamiento individualizado para todas las pacientes debido a la heterogeneidad de la enfermedad que abarca múltiples entidades con características biológicas y un comportamiento clínico marcadamente diferente (32).

### **Factores Pronósticos.**

Los factores pronósticos se han definido como variables que pueden explicar la heterogeneidad asociada al curso y al desarrollo de una determinada enfermedad y a través de su análisis nos permiten predecir el comportamiento futuro de la misma.

Se reconoce como factor pronóstico a cualquier parámetro conocido en el diagnóstico o después de la cirugía que en ausencia de tratamiento permita predecir el comportamiento futuro de la enfermedad. Factor predictivo es cualquier valor asociado al grado de respuesta al tratamiento específico. Se han agrupado en factores inherentes al tumor y factores relacionados con el paciente.

Se han agrupado en factores inherentes al tumor, biomarcadores y factores relacionados con el paciente (33).

### **Relacionados con el tumor.**

#### **Ganglios axilares metastásicos.**

Es el factor pronóstico más importante para las pacientes, se asocia a un mayor riesgo de recidiva local, de diseminación sistémica y a una menor supervivencia. La presencia y número de ganglios positivos es un factor pronóstico de importancia. Se consideran 3 grupos entre las pacientes con ganglios axilares metastásicos: 1-3, 4-9 y con 10 ó más. A medida que aumenta el número de ganglios metastásicos, el pronóstico es sustancialmente peor y disminuye el intervalo libre de eventos y la supervivencia global.

#### **Tamaño tumoral.**

Se considera el segundo factor pronóstico más importante tanto para las pacientes con ganglios axilares positivos como negativos, aunque para estas últimas constituye el factor pronóstico más potente, donde un mayor tamaño tumoral indica una mayor probabilidad de recidiva y menor supervivencia libre de eventos.

#### **Grado histológico (GH).**

Constituye un factor pronóstico importante e independiente. Permite estratificar las pacientes en diferentes subgrupos de riesgo de recidiva. Es un factor más importante que la clasificación histológica y ayuda a explicar el pronóstico

favorable en la mayoría de los subtipos histológicos especiales de cáncer de mama.

### **Subtipo histológico.**

Resulta muy importante la aplicación estricta de los criterios diagnósticos necesarios para establecer correctamente este factor pronóstico. Los carcinomas ductales invasivos (CDI) comprenden alrededor del 70-80% de los cánceres de mama y usualmente no están sub-clasificados, para éstos, el tamaño del tumor y el grado histológico son las variables patológicas más importantes. Los carcinomas lobulares invasivos (CLI) alcanzan hasta un 10% de los cánceres de mama. Son tumores con tendencia a la bilateralidad y a la multicentricidad y tienen un patrón distintivo de metástasis a distancia. Los subtipos especiales en su forma pura, constituyen hasta aproximadamente el 22% de los carcinomas ductales invasivos y se sub-clasifican en mucinosos, medulares, tubulares y papilares. La nueva clasificación histológica de los tumores incorpora a la morfología y a la histogénesis una nueva categoría: la histoquímica e inmunohistoquímica.

### **Receptores hormonales (RH).**

La determinación de la expresión de los receptores de estrógeno (RE) y de los receptores de progesterona (RP), constituyen procedimientos establecidos en el manejo estándar de las pacientes con cáncer de mama. Su expresión tisular se utiliza fundamentalmente para la selección de la terapia hormonal y de los esquemas de quimioterapia a emplear (34).

### **Receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2)**

Es una glicoproteína transmembrana con actividad tirosina quinasa, codificada por un proto-oncogen localizado en el cromosoma 17. El HER2 forma complejos con el EGFR1, el EGFR3, y el EGFR4 que actúan como receptores para algunos ligandos: el factor de crecimiento epidérmico (EGF por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento transformante alfa, la anfiregulina, la heteroregulina, entre otros. Su unión al receptor del factor de crecimiento epidérmico desencadena las vías de señalización que activan los procesos de proliferación y diferenciación celular en los tumores. Está mayormente asociado con: pacientes jóvenes con tumores negativos al receptor de estrógeno, alto grado histológico y nuclear, alto índice de proliferación celular, aneuploidía, presencia de ganglios axilares metastásicos, respuesta reducida a la terapia hormonal y a la quimioterapia convencional, menor supervivencia libre de eventos y baja supervivencia global, por lo que se considera un factor de mal pronóstico (35).

## **Factores pronósticos relacionados con el paciente**

### **Edad**

Es catalogado como un factor de mal pronóstico, aunque su valor está enmascarado por otros como son: la frecuencia de la pesquisa, el estatus menopáusico, y los diferentes esquemas de tratamiento empleados. Existen reportes que reflejan una menor supervivencia global para las pacientes menores de 35 años al compararlas con el grupo de mujeres mayores de 75 años, independientemente del estadio tumoral, del estatus de los receptores hormonales y del tipo de tratamiento empleado. Sin embargo, el tratamiento adyuvante disminuye el valor pronóstico negativo de la edad temprana y lo aumenta en las mujeres de mayor edad que presentan enfermedades concomitantes y reciben tratamientos adyuvantes menos agresivos.

### **Herencia.**

Se conoce que las mujeres con historia familiar de cáncer de mama, tienen un alto riesgo de padecerlo. Desde 1994, una parte del riesgo de enfermarse se le puede atribuir a la susceptibilidad a los genes BRCA1. Las mutaciones en ambos genes ocurren en aproximadamente en el 5 al 10 % de todos los cánceres de mama y el riesgo estimado reportado para las mujeres de padecer cáncer de mama, constituye el 56%.

### **Receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 1 (EGFR1)**

El receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 1 se encuentra en la membrana de las células epiteliales mamarias, su función es modular la proliferación celular. Está relacionado con el factor de crecimiento transformante alfa y estrechamente ligado con el HER2. Su sobreexpresión ocurre en algunos tumores mamarios y se asocia con los de crecimiento rápido, con ausencia de receptor de estrógeno (36).

### **DEFINICION DE CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.**

El cáncer de mama triple negativo se caracteriza por la ausencia de la expresión de receptores de estrógeno, progesterona y ausencia de amplificación de HER 2, constituye el 12-24% del total de los cánceres de mama mostrando una pobre sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

### **CLASIFICACION.**

El protooncogen HER 2 se encuentra amplificado en 20 a 30% de las pacientes con cáncer de mama, su presencia se asocia con mayor agresividad tumoral, manifestada por una mayor incidencia de recurrencia y mayor tasa de mortalidad, predominantemente en pacientes con ganglios axilares positivos; además, este protooncogen ha mostrado capacidad para predecir la respuesta a distintos

esquemas de quimioterapia. El estado de los receptores hormonales (receptores de estrógeno y de progesterona) y la sobreexpresión de la proteína o la amplificación del oncogén HER 2 han mostrado ser de utilidad para establecer el pronóstico y predecir la respuesta a modalidades de tratamiento (37).

### **CARACTERISTICAS PATOLOGICAS.**

Los tumores triple negativo muestran características morfológicas parecidas a otros carcinomas ductales ya que poseen alto conteo mitótico, necrosis tumoral, infiltración linfocítica, estos histológicamente son generalmente carcinomas ductales invasivos.

En pacientes con una edad menor a 50 años la incidencia de mutaciones de BRCA 1 es alta en 11 a 29%. En relación a la epidemiología el cáncer de mama triple negativo es diagnosticado hasta en un 23 a 28% de pacientes Africano-americanas e hispanas y por mastografía muestra una reducida incidencia de microcalcificaciones y carcinoma ductal peri-tumoral in situ.

### **FACTORES DE RIESGO.**

Entre los factores de riesgo del cáncer de mama triple negativo se muestran los siguientes:

Mujeres jóvenes con edad temprana del primer embarazo, lactancia corta, uso de anticonceptivos orales, bajo nivel socioeconómico, incremento del índice de masa corporal, síndrome metabólico (alto nivel de glucosa, elevación de colesterol y triglicéridos y bajos niveles de HDL).

### **CARACTERISTICAS CLINICAS.**

Los cánceres de mama triple negativo se caracterizan por una historia clínica agresiva. Varias series histológicas de este grupo reportan datos de mal pronóstico clínico, inclusive comparado con pacientes con cáncer HER-2 positivo.

Tienen una supervivencia menor a cinco años (77% comparados con 93% de otros tipos de cáncer). Tienden a presentarse como tumores poco diferenciados (grado 3) en estadios avanzados (III y IV) 16 veces más la posibilidad de ser cáncer de mama triple negativo que aquellas con estadios tempranos y aún entre las etapas tempranas con alto grado, 31 veces más probabilidad de ser cáncer de mama triple negativo que con grados 1 y 2. También tienden a ser más jóvenes que sus contrapartes (38). En el grupo de menores de 35 años, 57.1% tuvo cáncer de mama *basal-like* comparado con sólo 25% de los luminales A; lo que contrasta con la cohorte entera, donde 21% fueron *basal-like* y 55% luminal A. El cáncer de mama *basal-like* tuvo cinco veces la posibilidad de afectar a menores de 40 años comparada con los tumores luminal A, 37% y 63% de los cánceres de mama triple negativo fueron diagnosticados antes de los 60 años comparados con menos de la mitad entre los otros tipos de tumor (39). Incluso, se ha propuesto que mujeres

jóvenes con cáncer de mama triple negativo sean consideradas para pruebas genéticas aun en ausencia de antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario ya que tanto las portadoras y no portadoras de mutaciones de BRCA1 eran más jóvenes que las diagnosticadas con mutaciones de BRCA2 ( $p < 0.01$ ) (39). Hay mayor incidencia de cáncer de mama triple negativo en mujeres afroamericanas con predominio de premenopáusicas y entre premenopáusicas de descendencia afroamericana (40). Lo que no se sabe es si está relacionada con factores genéticos de la línea germinal, con factores ambientales, o con la combinación de ambos (41).

## **DIAGNOSTICO.**

Los receptores de hormonas dentro y sobre la superficie de las células mamarias saludables reciben los mensajes de las hormonas estrógeno y progesterona. Las hormonas se unen a los receptores y dan instrucciones que ayudan a las células a continuar creciendo y funcionando correctamente. Aproximadamente 2 de cada 3 mujeres presentan cáncer de mama con receptores de hormonas positivos. Un menor porcentaje de casos de cáncer de mama (20-30 %) posee demasiados receptores de HER2. En las células mamarias sanas y normales, los receptores de HER2 reciben señales que estimulan su crecimiento. Las hormonoterapias y las terapias dirigidas al HER2 interfieren con los efectos de las hormonas y el HER2 en el cáncer de mama, lo que puede ayudar a desacelerar o incluso interrumpir el crecimiento de las células del cáncer de mama. Alrededor del 10 al 20 % de los casos de cáncer de mama arrojan resultados negativos para ambos receptores de hormonas y HER2 en el laboratorio, lo que significa que son triple negativo. Como las hormonas no colaboran con el crecimiento, es poco probable que el cáncer responda a las hormonoterapias, incluyendo tamoxifeno, anastrozol, exemestano, letrozol y fulvestrant. Tampoco es probable que un cáncer de mama triple negativo responda a los medicamentos que atacan al HER2, como trastuzumab o lapatinib.

## **CARACTERISTICAS MOLECULARES.**

En el año 2000 Perou publicó una nueva clasificación basada en análisis de expresión de genes en 4 subtipos: 1. Luminal 2. Her 2 positivo 3. Her 2 normal y Basal Like.

Sorlie uno de los pioneros al igual que Perou separa al subgrupo Luminal en A al C cada uno de estos subtipos presentan diferencias sustanciales. El subtipo Luminal A y B muestran alta expresión de receptores de estrógeno y citoqueratinas 8/18 y ninguno expresa Her 2. Estos se originan de las células precursoras luminales. Un incremento en la expresión de citoqueratina 14 en contraste con una baja expresión de citoqueratina 18 marca la diferencia entre las células luminales y las células mio-epiteliales (42).

El subgrupo Luminal A presenta una alta expresión del gen del receptor de estrógeno alfa, de la proteína de unión GATA, de la proteína 1 de unión X-box,

del factor 3 trefoil y del factor nuclear de hepatocitos 3 alfa. En el subgrupo Luminal P53 se encuentra mutado en 13%.

Los subtipos luminal B y C muestran moderada expresión de genes específicos incluyendo el cluster de receptores de estrógeno.

Her 2 positivo: Muestra baja expresión de receptores de estrógeno y de otros genes asociados con la expresión de receptores de estrógeno. En Her 2 positivo el P53 se encuentra mutado en 71% (43).

Her 2 normal: Expresa genes distintivos de las células epiteliales basales y células adiposas y también tiene baja expresión del clúster de genes de las células luminales.

Basal like: Se caracteriza por la alta expresión de citoqueratinas 5/6/14 y 17 con baja expresión de receptores de estrógeno y Her 2 negativo, sobreexpresión de vimentina, p-cadherina, cristalina alfa B, caveolina 1 y 2 y EGFR este ultimo sobre expresado en más del 60% y P53 mutado en 82% es llamado así por que específicamente se origina de las células madre precursoras de las células mioepiteliales basales. Frecuentemente expresan CD 44+ / CD 24-.

Se debe tener en cuenta que el cáncer de mama triple negativo y basal like no son sinónimos existe una discordancia del 30% entre los 2 grupos. 15-45% de los tumores basal like han mostrado expresión de receptores de estrógeno y 14% expresan HER-2. 16-44% de los tumores triple negativo son negativos a marcadores basales (CK 5/6, y EGFR).

El 71% de los cánceres de mama triple negativo son positivos al menos a un marcador basal (CK 5/6, CK 17, CK 14 y EGFR) EGFR se encuentra en el 57% de los tumores basal like pero solo en el 8% de los casos no basal like.

Los 5 marcadores (triple negativo, citoqueratinas 5/6 y EGFR) tienen una sensibilidad del 76 % y una especificidad del 100% para lograr un diagnóstico de basal like solo 85% de los tumores triple negativo son verdaderamente tumores de tipo basal like (43).

Los tumores basal like se presentan en pacientes jóvenes, generalmente son de gran tamaño. Más del 90% de los tumores basal-like presentan invasión ductal, alto grado histológico, alto índice mitótico y necrosis central así como infiltrado linfocítico, alta tasa de afección ganglionar. La incidencia más alta se presenta en mujeres de origen africano. Este subtipo de cáncer presenta un pobre pronóstico comparado con los subgrupos luminales con una mayor tasa de recurrencia durante los primeros 3 años posteriores al tratamiento (44).

En el caso del cáncer triple negativo el riesgo de recurrencia ocurre en los primeros 3 años posterior al tratamiento inicial ocurriendo la mayoría de las



muerdes en los primeros 5 años posterior al diagnóstico de la enfermedad metastásica (44).

El incremento de la enfermedad metastásica a nivel pulmonar posee un riesgo relativo (RR) 2.27 veces de presentarse, a nivel cerebral con un RR 5.32 y de recurrencia ósea con un RR 0.23. A nivel de SNC 6- 46% presentan enfermedad metastásica diseminada, el riesgo es particularmente pronunciado en mujeres jóvenes con afección ganglionar. La incidencia de metástasis cerebrales en paciente menores de 50 años es de 20 % comparado con un 4.8% para HER 2 positivo. Las pacientes con enfermedad metastásica a SNC muestran una corta sobrevida 3-5 meses vs 7-12 meses en las pacientes no triple negativo.

## **PRONOSTICO.**

El mal pronóstico asociado con el cáncer de mama triple negativo se reconoció uniformemente examinando el resultado por los subtipos intrínsecos, particularmente comparándolos con las clases de buen pronóstico como los luminal A. Interesantemente, los perfiles de pronóstico clásicos aplicados al grupo de cánceres de mama *basal-like* dieron uniformemente un mal pronóstico a pesar de variaciones significativas en la metodología y de un pequeño traslape de genes individuales. En un análisis retrospectivo de 49 pacientes con cánceres de mama *basal-like* (definido por la expresión de citoqueratinas basales), la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total fueron inferiores cuando se aparearon por edad, estadio y grado con los controles sin expresión de citoqueratinas basales (45).

## **TRATAMIENTO ACTUAL.**

No hay un régimen sistémico recomendado y hay poca información en qué basarse para la selección del tratamiento. Hay algunas características inherentes a los cánceres de mama *basal-like* que se han asociado consistentemente con respuestas clínicas y patológicas a la quimioterapia neo-adyuvante en general como ER negativo y expresión elevada de Ki-67. En un estudio prospectivo para documentar la quimio-sensibilidad a los subtipos de cáncer de mama, se vio una respuesta patológica completa a quimioterapia con paclitaxel y doxorubicina de manera secuencial con fluorouracilo y ciclofosfamida en 45% de los cánceres de mama *basal-like*, 45% de ERB2 positivos, y sólo 6% de los luminales. La quimioterapia de tumores que albergan mutaciones de *p53*, característica de cánceres de mama triple negativo, es motivo de controversia. Se ha reportado resistencia a la quimioterapia con antraciclinas en estos cánceres de mama. Sin embargo, el papel de *p53* en la citotoxicidad de taxanos es menos claro, en un estudio, la respuesta se vio con deficiencia de *p53*, pero el nivel normal de la expresión de *p53* se asoció con resistencia (46).

## **VIII.- JUSTIFICACION.**

### **AREAS ESPECÍFICAS.**

**JUSTIFICACION TEORICA.** El cáncer de mama triple negativo se define por su falta de expresión a receptores de estrógeno, receptores de progesterona y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2, que tiende a tener un mal pronóstico y se caracterizan por una historia clínica agresiva. La identificación de factores pronósticos y predictivos de respuesta a la terapia en el cáncer de mama triple negativo, han permitido clasificar las pacientes con características similares para seleccionar y aplicar programas terapéuticos de menor o mayor intensidad. Se considera como factor pronóstico a cualquier parámetro, conocido en el diagnóstico o después de la cirugía, que se asocie con una determinada supervivencia, global o libre de enfermedad, en ausencia de tratamiento adyuvante. Factor predictivo es cualquier valor asociado al grado de respuesta de un tratamiento específico. Por lo que con este estudio se pretende valorar cuales son los factores pronósticos y predictivos en pacientes con cáncer de mama triple negativo de una población determinada no estudiada aun.

**JUSTIFICACION METODOLOGICA.** Por medio de esta investigación se conocerán mejor los factores pronósticos y predictivos de CMTN, a través de la recolección de información obtenida de los expedientes clínicos de pacientes diagnosticadas con esta enfermedad en el HGZ MF 1, el universo de trabajo consta de 87 pacientes con cáncer de mama y el tamaño de la muestra se basa en 30 pacientes con cáncer de mama triple negativo, esta información se plasmara en hojas especiales de recolección de datos (lista de cotejo).

**JUSTIFICACION PRÁCTICA.** Esta investigación permitirá identificar factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama triple negativo en una población no estudiada aun, dicha información permitirá tener un mejor enfoque de la enfermedad y proveerá de herramientas al personal medico para un mejor entendimiento de esta patología y tener una mejor perspectiva para la toma de decisiones en beneficio del paciente. Los resultados que se obtengan de esta investigación aportaran información valiosa al personal medico, ya que esta patología ha sido poco estudiada en nuestro medio. Con lo que se espera mejore el actuar ante una entidad que conlleva a un deterioro rápido y progresivo de la calidad de vida.

### **ASPPECTOS METODOLOGICOS.**

**PERTINENCIA.** Hablando de una estirpe especifica, el cáncer de mama triple negativo que por una parte es poco frecuente y, desafortunadamente, se trata de uno de los cáncer con mayor malignidad, con presentación en mujeres jóvenes

que les causa deterioro en la calidad de vida y mal pronóstico a corto plazo, de este tipo específico de cáncer hay factores pronósticos y predictivos conocidos a nivel mundial, pero poco estudiados en nuestro medio.

**MAGNITUD.** El cáncer de mama en la mujer tiene una gran morbilidad y mortalidad a nivel mundial incluido México y específicamente el cáncer de mama triple negativo definido entonces por falta de expresión de receptores estrogénicos, progestínicos, y de erbB2 (her2/neu) representa 15% de todos los cánceres de mama y son más frecuentes en mujeres pre menopáusicas afroamericanas. Tiene distintas características moleculares, histológicas y clínicas, que incluyen particularmente el mal pronóstico a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia estándar. El cáncer de mama ha trascendido como un importante riesgo para la salud de las mujeres a escala mundial. Las muertes por cáncer de mama han tenido un destacado incremento dentro de los tumores malignos a nivel mundial al cobrar más de 460 000 vidas en 2008, convirtiéndolo en el padecimiento con más decesos alrededor del mundo. Los cambios demográficos y en estilos de vida han modificado la exposición de la población al riesgo de enfermedades como el cáncer y desde 1980 la mortalidad por cáncer de mama ha mantenido una tendencia ascendente, ubicándose por encima de las muertes por cáncer cervicouterino desde 2006. Al analizar las tasas de mortalidad en las mujeres mexicanas de 25 años de edad en adelante a lo largo de 30 años, se distinguen diferencias estatales y por grupos de edad. Aun cuando el perfil de esta causa de muerte se ha asociado con un mayor desarrollo regional, en este trabajo se puede observar que están ocurriendo cambios y las muertes también están creciendo en la población de mujeres de regiones y entidades menos desarrolladas. Queda de manifiesto el reto que México enfrenta y la necesidad de conjuntar esfuerzos e implementar programas para educar a la población hacia el autocuidado de la salud, así como promover estilos de vida saludables, además de mejorar la infraestructura diagnóstica para lograr una detección a tiempo y garantizar un tratamiento adecuado. Por lo que este estudio dará un panorama más amplio para el abordaje multidisciplinario de estas pacientes

**TRASCENDENCIA.** Al aplicar este protocolo de estudio en una población no estudiada se obtendrá información muy importante para ser transmitida a el personal medico y con ello mejorar el conocimiento para el diagnostico oportuno y en el caso del medico familiar, envió oportuno al siguiente nivel de atención. Para el oncólogo tener más herramientas para una mejor toma de decisiones.

**VIABILIDAD.** La información para la realización de este proyecto es de fácil adquisición, ya que esta plasmada en los expedientes de pacientes diagnosticadas con CaMa triple negativo del HGZ MF 1, dicha información se recolectara y analizara en un periodo máximo de 6 meses, se cuentan con los suficientes recursos para su realización y no generara costos a la institución, ya que dichos costos correrán por parte del investigador.

**FACTIBILIDAD.** El proyecto de investigación es una de las principales líneas de investigación del instituto mexicano del seguro social y prioritario para el desarrollo del país en materia de salud, el tema es poco investigado en nuestro medio y más aun no ha sido estudiado en la población de mujeres adscritas al HGZ MF 1, tomando en cuenta que solo se analizaran expedientes, que el material físico es de fácil adquisición y que los recursos humanos tienen la buena voluntad para el desarrollo del tema, consideramos que es factible la realización del mismo. Los recursos gastados no afectaran la economía del IMSS ya que correrán por parte del investigador.

**CONGRUENCIA.** Esta investigación es lógica y de forma coherente ya que se obtendrá la mayor información fidedigna y correcta de los expedientes de pacientes diagnosticadas con CMTN del HGZ MF 1, la cual se plasmara en las hojas de recolección de datos, se analizara mediante estadística descriptiva. Y se aportara información de una población no estudiada.

**POLITICO ADMINISTRATIVA.** Por la naturaleza de esta patología se justifico medicamente el estudio de este problema, lo cual es acorde con la política y administración del gobierno actual. Se tiene como propósito generar conocimientos que aporten herramientas al personal medico y beneficios a los pacientes.

**PLAUSIBILIDAD.** Este protocolo de estudio se llevara acabo obteniendo datos de diagnósticos y tratamientos de médicos especialistas en oncología y con experiencia en cáncer de mama triple negativo por lo tanto este estudio es atendible, admisible y recomendable.

**RELEVANCIA.** Se conoce de esta patología por estudios realizados en todo el mundo, pero muy poco estudiado en México, de ahí que este proyecto de investigación es relevante ya que no se ha estudiado a esta población adscrita a HGZ MF 1, con lo que se espera aportar algo nuevo a la comunidad medica acerca de este carcinoma mamario.

**INTERESANTE.** Poco se ha abordado respecto a este tema en nuestro país, sobre todo en nuestra población en Pachuca, Hgo. El cáncer de mama triple negativo frecuente en mujeres pre menopáusicas jóvenes, en latinoamericanas y en mujeres de raza negra, se asociaron con mayor tamaño, peor índice pronóstico de Nottingham, y márgenes cercanos, además de mayor tasa de recaída y metástasis, y peor pronóstico. Tratados con terapia estándar presenta una alta tasa de recaída local y sistémica. Por lo que estos tumores no son tratables con terapias disponibles tales como hormonoterapia y trastuzumab, solamente se puede usar quimioterapia en el manejo sistémico de estos tumores. No hay una

recomendación de terapia sistémica específica, basada en evidencia, para estos tumores triple negativos. De ahí la razón de este protocolo resulte interesante para conocer que tratamientos utilizados dan mejor calidad de vida y vida libre sin enfermedad o progresión de la misma.

**ASPECTOS ETICOS.** Por razones éticas debemos tener el mejor conocimiento, que sea actualizado y que nos permita entender adecuadamente la forma y presentación de esta enfermedad ya que como se ha descrito tiene múltiples formas de presentación y agresividad, con ello poder beneficiar a las personas que han sido diagnosticadas con dicho padecimiento.

Se requiere acercar a los profesionales de la salud información reciente y efectiva que permita realizar mejores diagnósticos y pronósticos para la atención de dicha variante de la enfermedad. Es oportuno y necesario que se realice investigación específica sobre el tema en las mujeres de nuestras regiones, puesto que teniendo una información más acorde con la realidad de la práctica médica, lograremos disminuir, en lo posible, los niveles de mortalidad o, por lo menos, alargar el proceso de vida con una mejor calidad y dignidad, de las pacientes que sufren este padecimiento. Podremos elegir la mejor opción de tratamiento, al tener un panorama más claro del futuro de estas pacientes que presentan este tipo específico de cáncer y brindarles alternativas a los médicos que las atienden.

**NOVEDOSO.** Se considera que este proyecto de estudio aportara nuevo conocimiento al entorno medico. Ya que la puesta en marcha del estudio no ha sido aplicada a la población del HGZ MF 1. Con ello podremos determinar si los factores pronósticos y predictivos de este carcinoma mamario, pueden ayudarnos a mejorar la toma de decisiones y con ello mejorar la calidad de vida de las pacientes diagnosticadas con esta patología.

## **IX.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El cáncer de mama es uno de los procesos más complejos de la naturaleza y resulta el más complicado en la esfera de la medicina por la amplia multicausalidad que incide en su origen, la complejidad de sus mecanismos patogénicos, biomoleculares y la variedad de formas.

El destacado incremento de la mortalidad por esta enfermedad en las mujeres mexicanas ha sido constante desde hace varias décadas de acuerdo con el número de defunciones y las tasas de mortalidad registradas; esta situación ha constituido una prioridad para países como el nuestro, pues a partir de 2006 estas muertes superaron las causadas por cáncer cervicouterino. Un estudio retrospectivo, de México, sobre un pequeño número total de pacientes (N = 110) reportó 15% de los casos de cáncer mamario precoz en la categoría triple negativo.

El cáncer de mama triple negativo se define por su falta de expresión a receptores de estrógeno, receptores de progesterona y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2, que tiende a tener un mal pronóstico y se caracterizan por una historia clínica agresiva en la cual se afectan a mujeres con menarquia a menor edad, con más paridad, menor edad al primer embarazo, que amamantaron a menos hijos y por menos tiempo, y con mayor índice de masa corporal, especialmente entre las pacientes pre menopáusicas.

La identificación de factores pronósticos y predictivos de respuesta a la terapia en el cáncer de mama, han permitido clasificar las pacientes con características similares para seleccionar y aplicar programas terapéuticos de menor o mayor intensidad. Se considera como factor pronóstico a cualquier parámetro, conocido en el diagnóstico o después de la cirugía, que se asocie con una determinada supervivencia, global o libre de enfermedad, en ausencia de tratamiento adyuvante. Factor predictivo es cualquier valor asociado al grado de respuesta de un tratamiento específico.

Por lo que con este estudio se pretende valorar cuales son los factores pronósticos y predictivos en pacientes con cáncer de mama triple negativo de una población determinada no estudiada aun. A pesar de que en nuestro país se realiza una intensa promoción a la salud, los usos y costumbres, el analfabetismo, limitan a la mujer a la autoexploración y atención médica oportuna, así mismo la falta de recursos, la pobre infraestructura de servicios médicos, el desconocimiento de la patología por parte del personal medico, conlleva a un retraso en el diagnóstico y consecuentemente en el tratamiento.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION.**

¿Qué factores pronósticos y predictivos nos pueden ser de utilidad para otorgar un mejor tratamiento a usuarias del HGZ MF 1 con cáncer de mama triple negativo?

## **X.- OBJETIVOS.**

### **Objetivo General:**

Determinar los factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama triple negativo en mujeres derechohabientes del HGZ MF 1.

### **Objetivos específicos.**

1. Conocer si factores clínicos como la edad al diagnóstico, el estado menopáusico, menor edad al primer embarazo, menor lactancia, mayor paridad, mayor índice de masa corporal, son factores pronósticos y predictivos en pacientes con cáncer de mama triple negativo.
2. Detectar si el estado ganglionar axilar, influye como factor de pobre pronóstico y como factor predictor en pacientes con cáncer de mama triple negativo.
3. Evaluar si el grado histológico y el tipo histológico influyen como factor pronóstico y predictivo en pacientes con cáncer de mama triple negativo
5. Evaluar cuál de los tratamientos disponibles ya sea tipo de cirugía, tipo de quimioterapia, radioterapia para estas pacientes con cáncer de mama triple negativo influyen en la pobre sobrevida corto plazo.
6. Evaluar sobrevida libre de progresión, sobrevida global en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

## **XI.- HIPOTESIS.**

En pacientes del HGZ MF 1 diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo la edad al diagnóstico, etapa clínica localmente avanzada o metastásica, enfermedad metastásica ganglionar son marcadores clínicos y patológicos de mal pronóstico, así como predictores de pobre sobrevida y alta tasa de recaída.

## **HIPOTESIS NULA.**

En pacientes del HGZ MF 1 diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo la edad al diagnóstico, etapa clínica localmente avanzada o metastásica, enfermedad metastásica ganglionar, NO son marcadores clínicos y patológicos de mal pronóstico ni predictores de pobre sobrevida o alta tasa de recaída.



## **XII.- MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se trata de estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

### **CARACTERSTICAS DEL ESTUDIO.**

Observacional: Es un estudio donde se realizara la descripción del fenómeno sin realizar ninguna intervención.

Descriptivo: este tipo de metodología se va a aplicar para deducir un bien o circunstancia que se esté presentando; se aplicara describiendo todas sus dimensiones, en este caso se describirá el órgano u objeto a estudiar.

Retrospectivo: es un estudio que se realizara con los datos obtenidos en un momento puntual, se estudiaran los antecedentes médicos y el modo de vida de las personas en cada grupo para saber cuáles factores pueden estar relacionados con la enfermedad o la afección.

La muestra será no probabilística ya que incluirá la revisión de todos los expedientes de las usuarias diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo tomando como universo de trabajo en este caso el hospital general de zona y medicina familiar número 1, la población serán las usuarias con cáncer de mama que se encuentran recibiendo tratamiento el servicio de quimioterapia.

### **DESCRIPCION DEL ESTUDIO.**

Se revisaran los expedientes de las usuarias que ingresaron con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo al HGZ MF 1 y que fueron llevadas a cirugía y además recibieron quimioterapia y/o radioterapia.

Los datos se recolectaran y vaciaran en un formato de recolección de datos (lista de cotejo). (Anexo 2).

Lo que se propone es realizar una investigación teniendo como tema principal el cáncer de mama triple negativo, que como ya sabemos es un tipo de cáncer poco frecuente o diagnosticado tardíamente, con una alta morbilidad y mortalidad, con pobre respuesta a las distintas opciones terapéuticas, el estudio se realizará analizando todos los expedientes de usuarias diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo del instituto mexicano del seguro social, específicamente en el hospital general de zona con medicina familiar número uno, que se encuentra en Pachuca, Hgo. La información a recabar incluye información general y de identificación de la paciente, estado clínico, diagnostico patológico, antecedentes heredofamiliares oncológicos, medicamentos no oncológicos, antecedentes

ginecológicos y obstétricos, tipo de tratamiento (cirugía, radioterapia, quimioterapia), medicamentos concomitantes, recurrencia, tiempo a la recurrencia, sobrevida global o muerte, dicha información se plasmará en hojas de recolección de datos diseñadas para poder realizar estudios y análisis que faciliten la interpretación de la información y la elaboración de conclusiones (anexo a este proyecto de investigación) el formato se anexa a este proyecto de investigación, en él se incluirán todas las mujeres diagnosticadas con esta patología independientemente de la edad, evolución y tipo de tratamiento.

La recolección de la información la llevará a cabo el médico residente. Se solicitará permiso a la Dirección del Hospital General de Zona y Medicina Familiar número 1 para ingresar al área de archivo y buscar los expedientes de las usuarias diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo.

Con los resultados obtenidos se pretende tener un mejor conocimiento de los factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama triple negativo en una población aun no estudiada. Se buscará conocer por qué hay pobre respuesta a los diversos tratamientos y también que tratamiento representa mejor calidad de vida en las pacientes.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

La muestra será no probabilística ya que incluirá la revisión de todos los expedientes de las usuarias diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo. Tomando como universo de trabajo el hospital general de zona y medicina familiar número 1, dentro de este universo la población serán las usuarias con cáncer de mama que se encuentran recibiendo tratamiento el servicio de quimioterapia.

**LOS DATOS SE ABORDARÁN MEDIANTE ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.** Recolectando, ordenando, analizando y representando un conjunto de datos en este caso los factores pronósticos y predictivos de cáncer de mama triple negativo, con el fin de describir apropiadamente las características de esta patología. Aunque se trate de un análisis muy básico es fundamental para mejorar nuestro conocimiento. En este tipo de análisis hay tendencia a generalizar a toda la población, pero las primeras conclusiones obtenidas tras un análisis descriptivo pueden aportar conocimiento nuevo. Se registrarán los datos en tablas y se representarán en diagramas de barras, histogramas, diagramas de sectores, pictogramas. Además la obtención de muy diversas conclusiones respecto de la variable estudiada, se podrá realizar con auxilio de los diferentes parámetros estadísticos de centralización, posición, dispersión.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Expedientes de usuarias con cáncer de mama corroborado histológicamente con perfil de inmunohistoquímica que confirme triple negativo (Receptores de estrógeno, progesterona y HER 2 negativo )

- **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Expedientes de pacientes con Cáncer de mama con los siguientes fenotipos:

1. Triple positivo: tinción positiva de receptores de estrógeno y progesterona, tinción 3+ de HER 2.
2. HER 2 negativo y receptores hormonales positivos
3. HER 2 positivo y receptores hormonales negativos
4. HER 2 negativo y un receptor hormonal positivo.

## VARIABLE INDEPENDIENTE.

VARIABLE (índice / indicador)	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Cáncer de mama triple negativo	El cáncer de mama triple se caracteriza por la ausencia de la expresión de receptores de estrógeno, progesterona y ausencia de amplificación de HER 2	Se analizaran todos los expedientes de usuarias del HGZ MF 1 diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo.	cualitativa	Nominal	Usuaris diagnosticada con cáncer de mama triple negativo.

## VARIABLES DEPENDIENTES.

Edad	Comprenderá el tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de la paciente hasta que se incorpore al estudio y se expresara en años cumplidos.	Se obtendrá el dato de años cumplidos al momento del diagnóstico de CMTN por medio del análisis del expediente.	cuantitativa	Nominal	Número de años cumplidos al momento del diagnóstico.
Índice de masa corporal.	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.	Peso entre la estatura al cuadrado.	cuantitativa	Nominal	1. Peso bajo. 2. Peso normal. 3. Sobrepeso. 4. Obesidad grado I 5. Obesidad grado II. 6. Obesidad grado III
Estadio clínico. (ETAPA Y TNM).	Comprenderá el estadios clínicos I a IV de acuerdo a la clasificación del 2002 del AJCC (American Joint Comité on Cancer)	Esta variable se obtendrá del expediente sin modificación ya que el especialista en oncología ya estadifico al paciente.	Cualitativa.	Ordinal	Estadios clínicos I a IV de acuerdo a la clasificación del 2002 del AJCC y se agregará entre paréntesis las puntuaciones T, N y M de acuerdo a la escala definida por la clasificación
Menopausia	Comprenderá cese permanente de la menstruación	El dato se obtendrá al analizar el expediente clínico	cuantitativa	nominal	Número de años cumplidos al presentarse el último periodo menstrual.
Etapa final patología	Diagnostico oficial histopatológico.	Se obtendrá directamente de la hoja oficial institucional del servicio de patología incluida en el expediente.	cualitativa	nominal	1. Carcinoma canicular infiltrante. 2. Carcinoma ductal infiltrante. 3. Carcinoma in situ. 4. Carcinoma lobulillar infiltrante.

Sobre vida libre de progresión.	Es el período de tiempo durante el cual el paciente sobrevive y el cáncer no progresa. Es la mejoría en la sobrevida del paciente que se atribuye directamente al tratamiento dado para el cáncer.	El médico oncólogo plasmara este dato en el expediente de donde se obtendrá la información para su análisis.	cualitativa	nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Progresión</li> <li>2. Recaída</li> <li>3. Muerte</li> </ol>
Estado ganglionar	Presencia de células cancerosas en los ganglios linfáticos	El reporte histopatológico describe el número de ganglios afectados.	Cualitativa	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí.</li> <li>2. No.</li> </ol>
Sobre vida global.	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.	Se recabara la información mediante el análisis del expediente de cada paciente diagnosticado con CMTN.	Cualitativa.	nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vive.</li> <li>2. Defunción.</li> </ol>

### **XIII.- VALORES ÉTICOS.**

#### **ASPECTOS ETICOS.**

La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico a la aseveración: «La salud de mi paciente será mi empeño principal», y el Código internacional de Ética Médica declara que «cuando un médico proporcione una asistencia médica que pudiera tener un efecto de debilitamiento del estado físico y mental del paciente el médico deberá actuar únicamente en interés del paciente».

La finalidad de la investigación biomédica que implica a personas debe ser la de mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y el conocimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad.

En la práctica médica actual, la mayoría de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos o profilácticos implican riesgos.

Esto rige especialmente en la investigación biomédica.

El progreso médico se basa en la investigación que, en última instancia, debe apoyarse en parte en la experimentación realizada en personas.

En el campo de la investigación biomédica, debe efectuarse una diferenciación fundamental entre la investigación médica en la cual el objetivo es esencialmente diagnóstico o terapéutico para los pacientes y la investigación médica cuyo objetivo esencial es puramente científico y que carece de utilidad diagnóstica o terapéutica directa para la persona que participa en la investigación. Deben adoptarse precauciones especiales en la realización de investigaciones que puedan afectar al medio ambiente.

Puesto que es esencial que los resultados de las pruebas de laboratorio se apliquen a seres humanos para obtener nuevos conocimientos científicos y ayudar a la humanidad enferma, la Asociación Médica Mundial ha preparado recomendaciones como guía para todo médico que realice investigaciones biomédicas en personas. Debe destacarse que las normas tal como se describen constituyen únicamente una guía para los médicos de todo el mundo. Los médicos no quedan exonerados de las responsabilidades penales, civiles y éticas que recogen las leyes de sus propios países.

Esta investigación cumple con las normas establecidas en el reglamento de la Ley General De Salud en materia de investigación para la salud en México, publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 7 de febrero de 1987. De acuerdo con el reglamento, esta investigación se clasifica como de riesgo 1 (investigación sin riesgo) según lo dictado en el título segundo, capítulo 1, artículo 17, investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza alguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, entre los que se consideran

cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El estudio no representará riesgo alguno para el paciente, y se conservarán los principios de respeto a la persona, beneficencia y justicia. Los resultados permitirán conocer mejor los factores pronósticos y predictivos de cáncer de mama triple negativo del Hospital general de Zona con medicina Familiar No. 1 Pachuca Hgo.

#### **XIV.- Recursos.**

##### **Humanos.**

Por medio de la jefatura de enseñanza se platicó con un medico adscrito encargado del Servicio de Oncología Médica, quien con buena voluntad acepto ser el Asesor Clínico; de la misma forma se solicitó a un médico del servicio de medicina familiar quien actuará como Asesor Metodológico; las asesorías serán de forma educativa y no requerirán compensación económica. El encargado de llevar el protocolo de estudio en tiempo y forma es el médico residente de Medicina Familiar.

##### **Físicos.**

Expedientes de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo en el hospital general de zona y medicina familia numero 1.

Formatos impresos del anexo

- 500 hojas bond blancas.
- 10 lápices número dos
- 10 lapiceros color negro
- Una libreta profesional de raya.
- 2 marca textos
- Una computadora portátil.

#### **FINANCIAMIENTO.**

Todos los gastos correrán por parte del investigador.

## **FACTIBILIDAD.**

El proyecto de investigación es una de las principales líneas de investigación del instituto mexicano del seguro social y prioritario para el desarrollo del país en materia de salud, el tema es poco investigado en nuestro medio y más aun no ha sido estudiado en la población de mujeres adscritas al HGZ MF 1, tomando en cuenta que solo se analizaran expedientes, que el material físico es de fácil adquisición y que los recursos humanos tienen la buena voluntad para el desarrollo del tema, consideramos que es factible la realización del mismo. Los recursos gastados no afectaran la economía del IMSS ya que correrán por parte del investigador.



## XV.- RESULTADOS.

Después del análisis de 28 expedientes de usuarias diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo se obtuvieron los siguientes resultados.

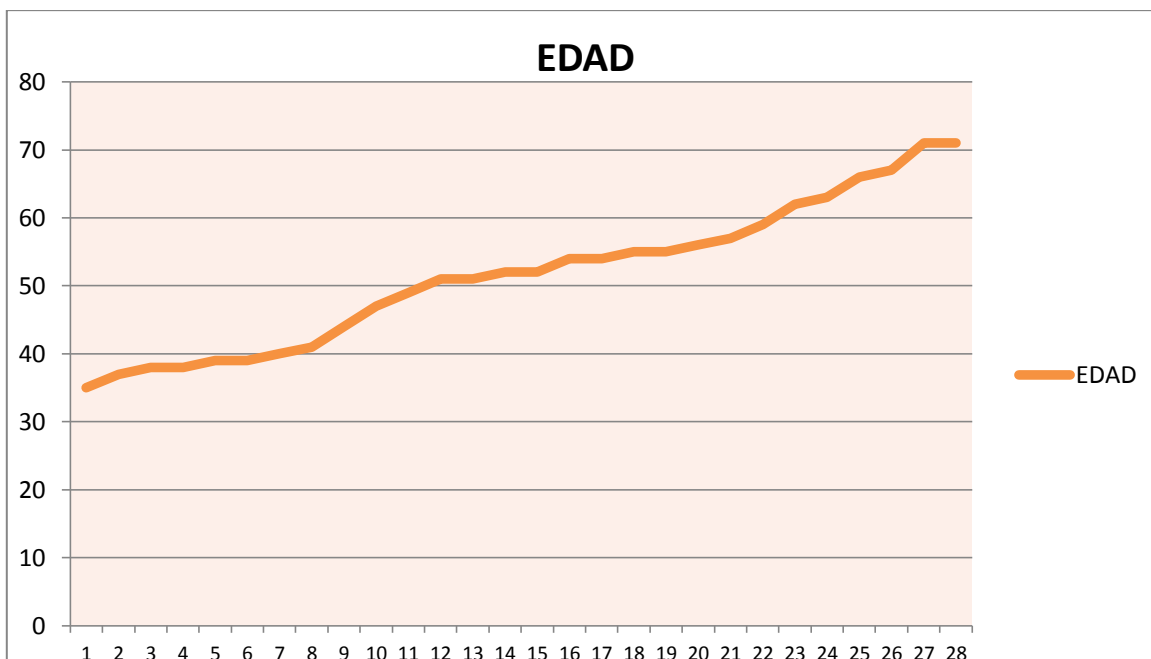


Grafico 1: En este grafico se muestran las edades de las pacientes al diagnóstico de cáncer de mama triple negativo. La media de edad es de 51.1 años.

## INDICE DE MASA CORPORAL.

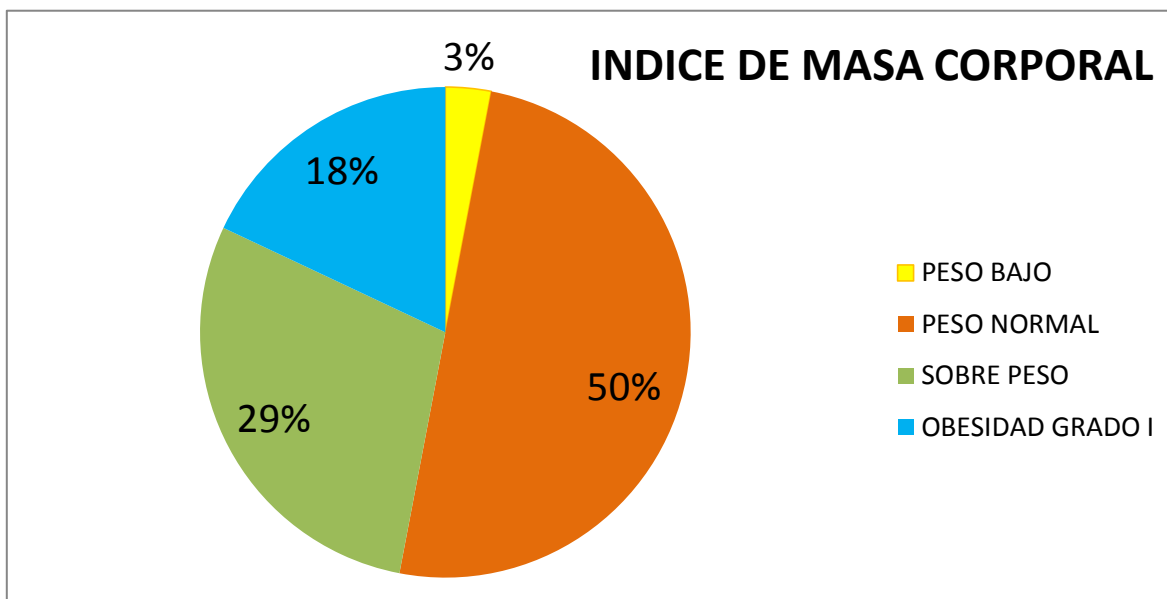


Grafico número 2. El siguiente grafico muestra el índice de masa corporal de las pacientes incluidas en el estudio, el promedio es de 24.9, ocupando un rango normal.

### ESTADIO CLINICO DE CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.

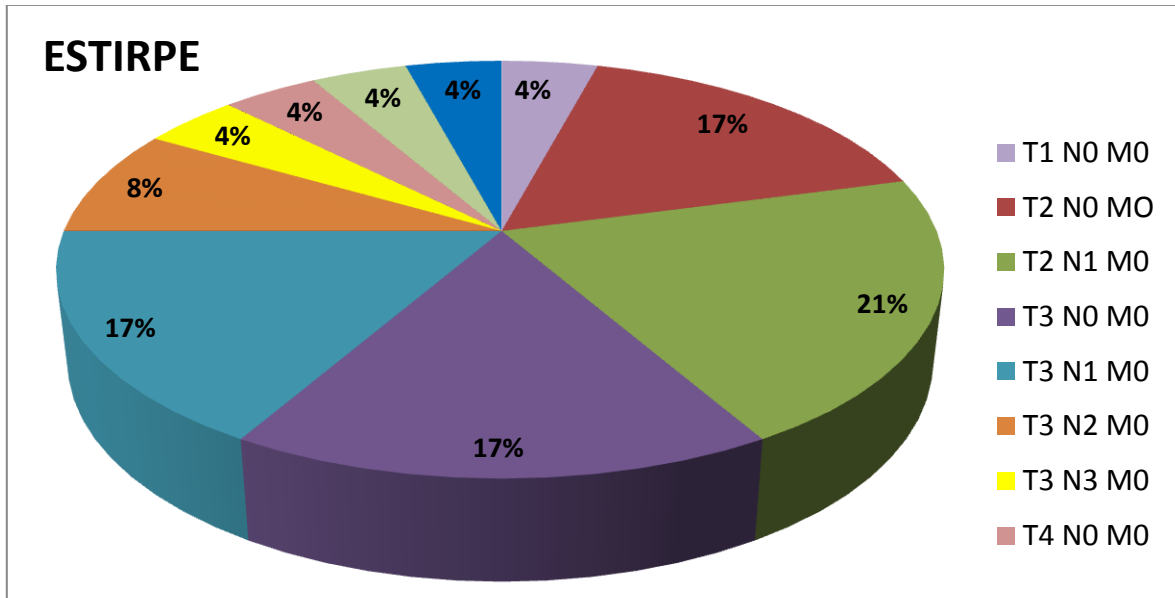


Grafico 3. Muestra los porcentajes de la clasificación TNM (American Joint Committee on Cancer) encontradas en los expedientes analizados.

### ETAPA FINAL PATOLÓGICA.

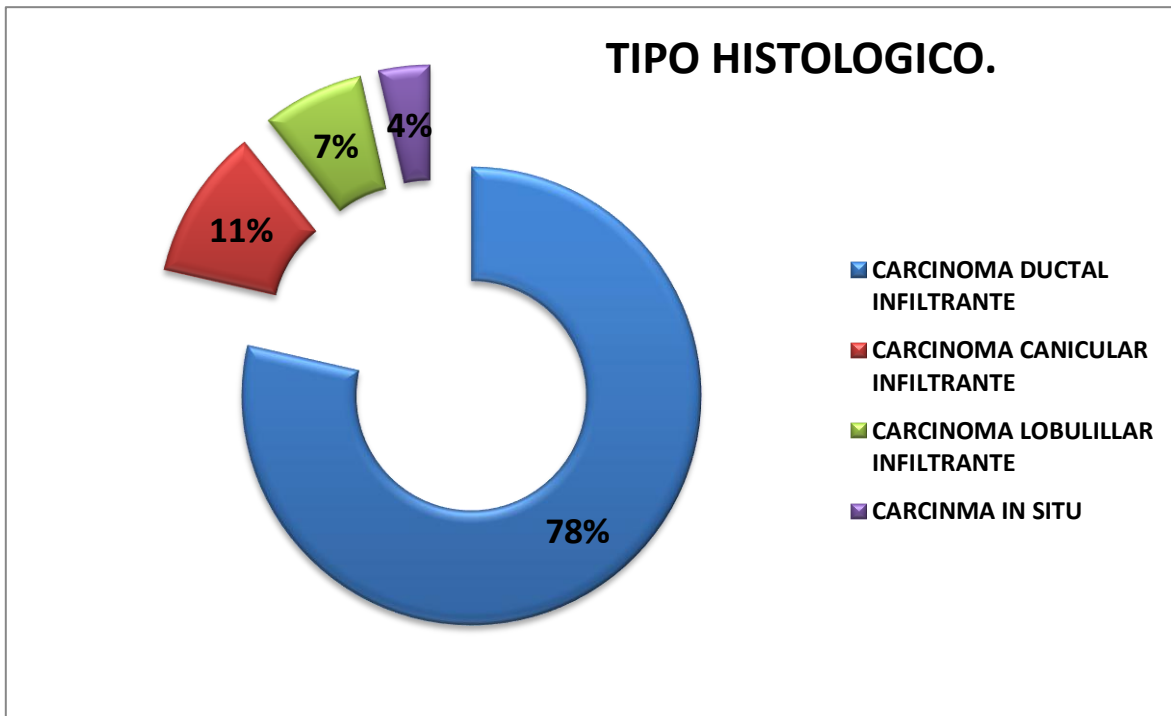


Grafico 4. Cuatro tipos histológicos de cáncer encontrados en el análisis, con un predominio claro en carcinoma ductal infiltrante.

## ESTADO GANGLIONAR.

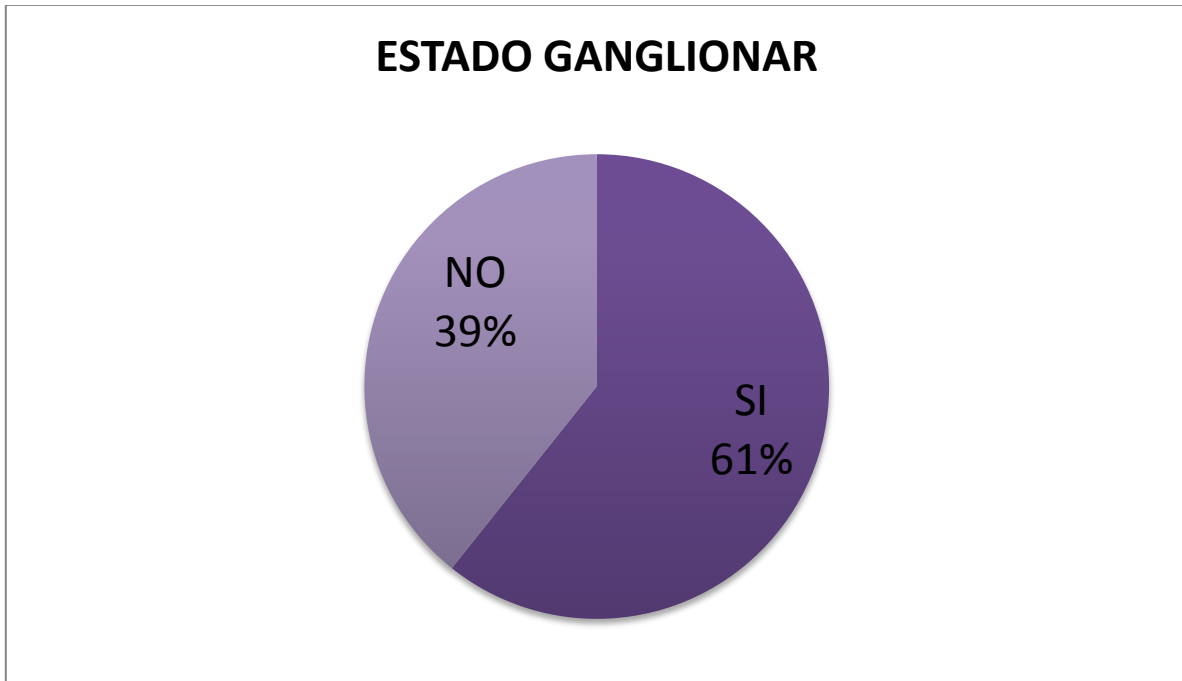


Grafico 5. Aquí se muestra el porcentaje de pacientes que presentaron un estado ganglionar.

## GRADO HISTOLOGICO.

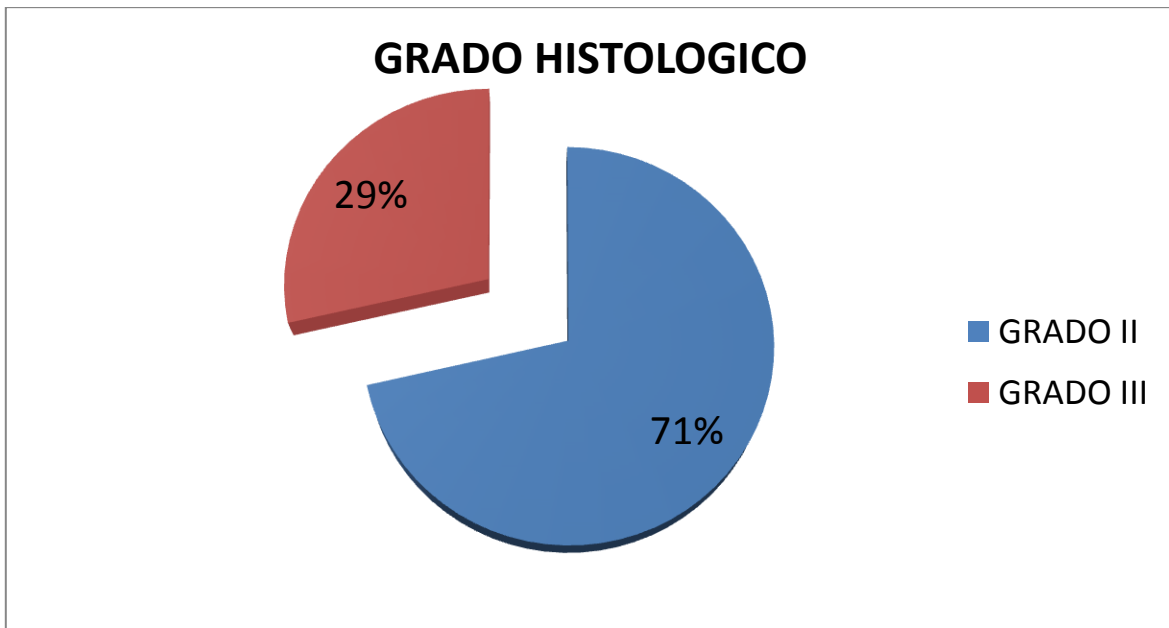


Grafico 6. Como se puede observar en la siguiente grafica el grado histológico predominante es el grado III.

### P53.

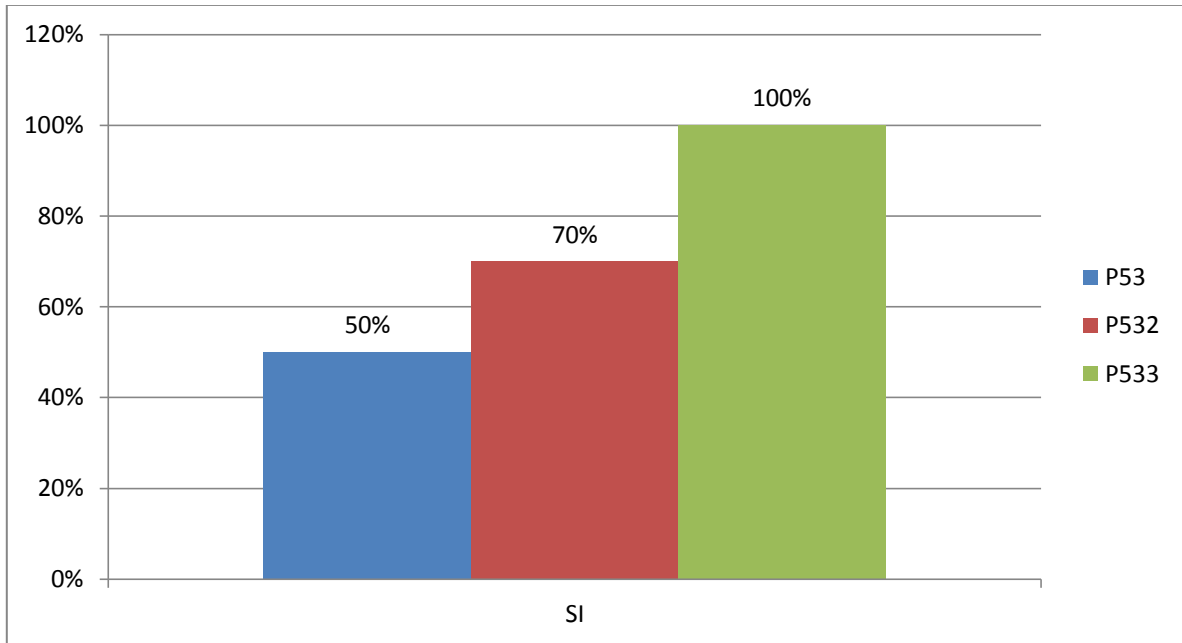


Grafico 7. Solo se realizó la prueba de P53 a tres pacientes con diferentes porcentajes en el resultado.

### ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES.

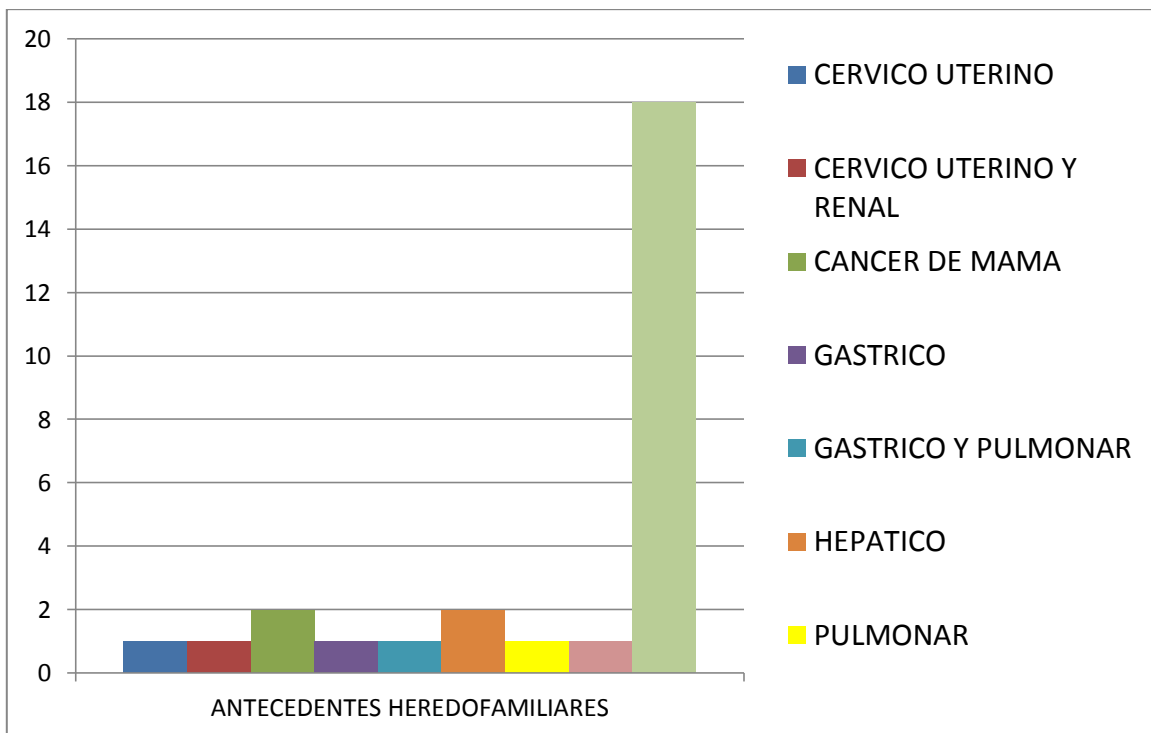


Grafico 8. Se muestran los principales antecedentes oncológicos.

## GESTAS.

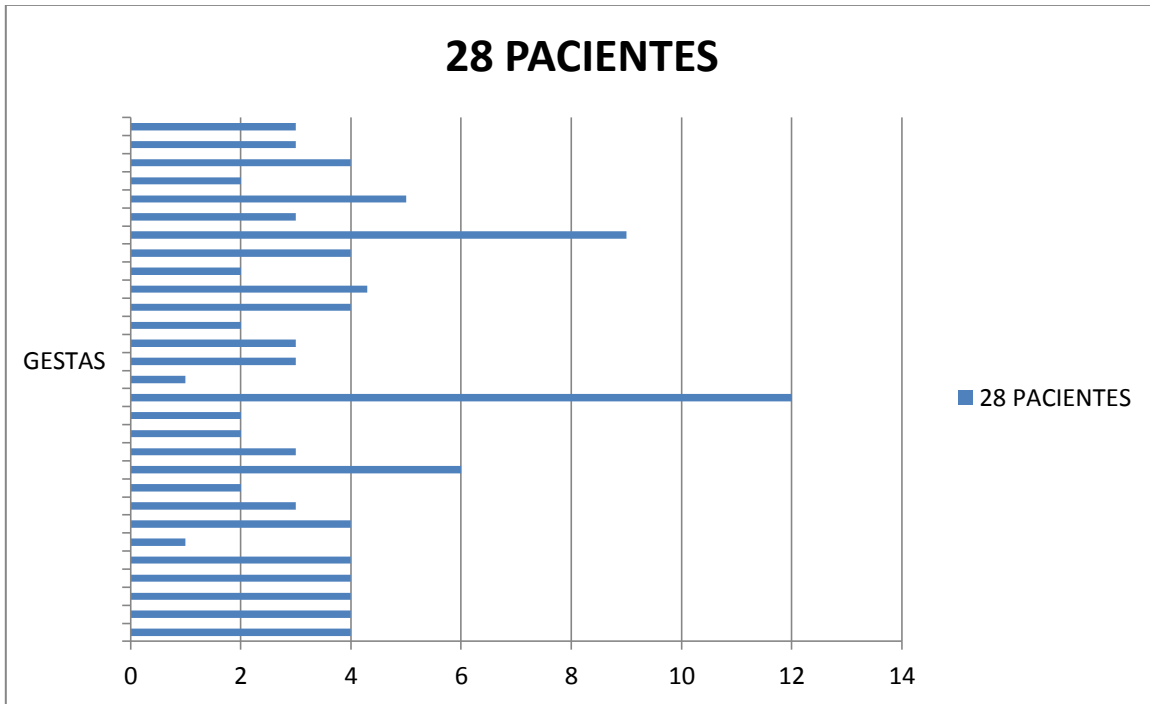


Grafico 9. En promedio las pacientes tuvieron entre 3 y 4 gestas.

## EDAD AL PRIMER EMBARAZO.

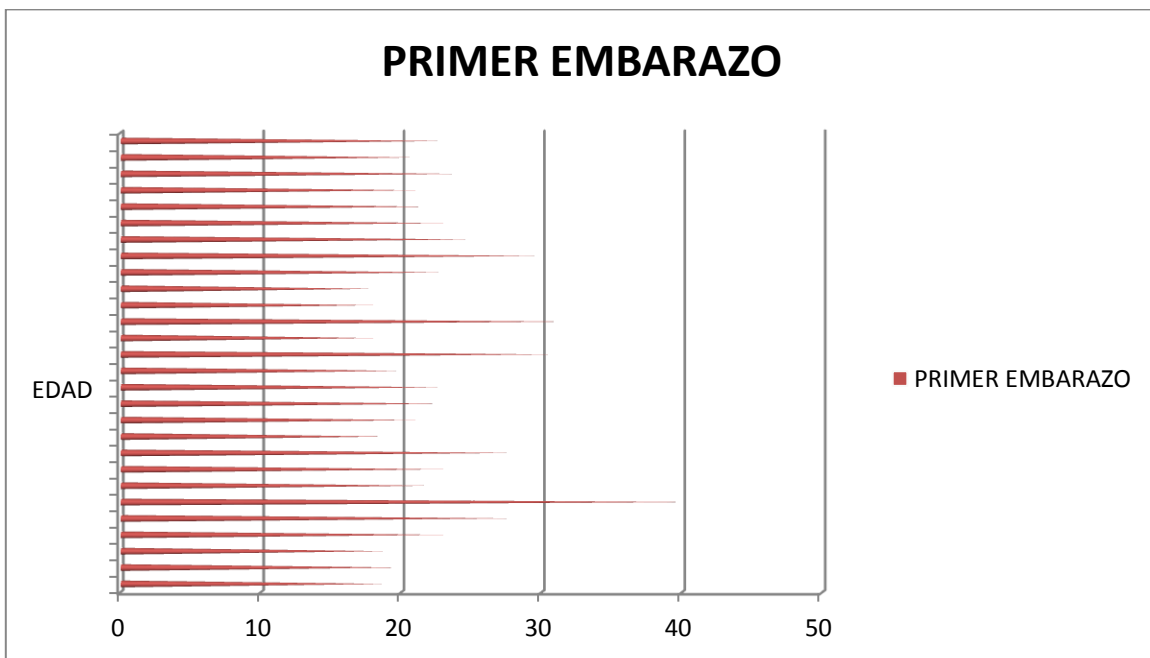


Grafico 10. Las mujeres tuvieron su primer embarazo a los 21.7 años en promedio.

## LACTANCIA ACUMULADA.

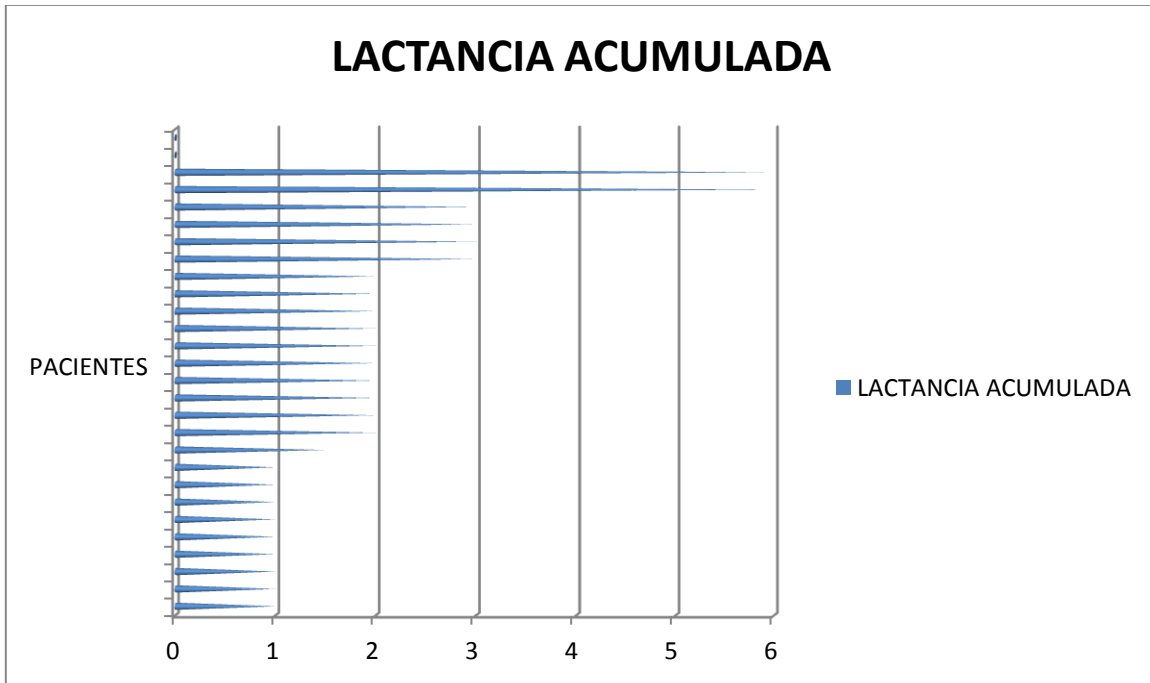


Grafico 11. Las pacientes lactaron a sus hijos 1.9 años en promedio.

## HORMONALES.

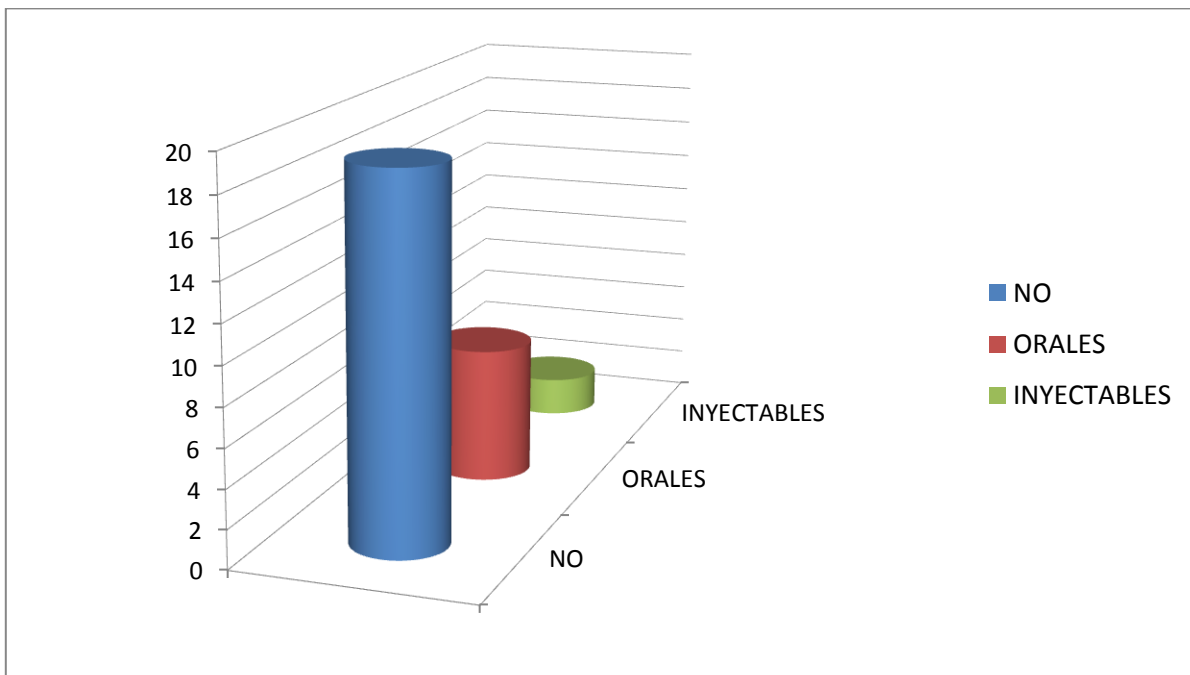


Grafico 12. En esta grafica se muestra que de las 9 usuarias que utilizaron hormonales el promedio fue de 1.4 años de uso.

## MENARCA.

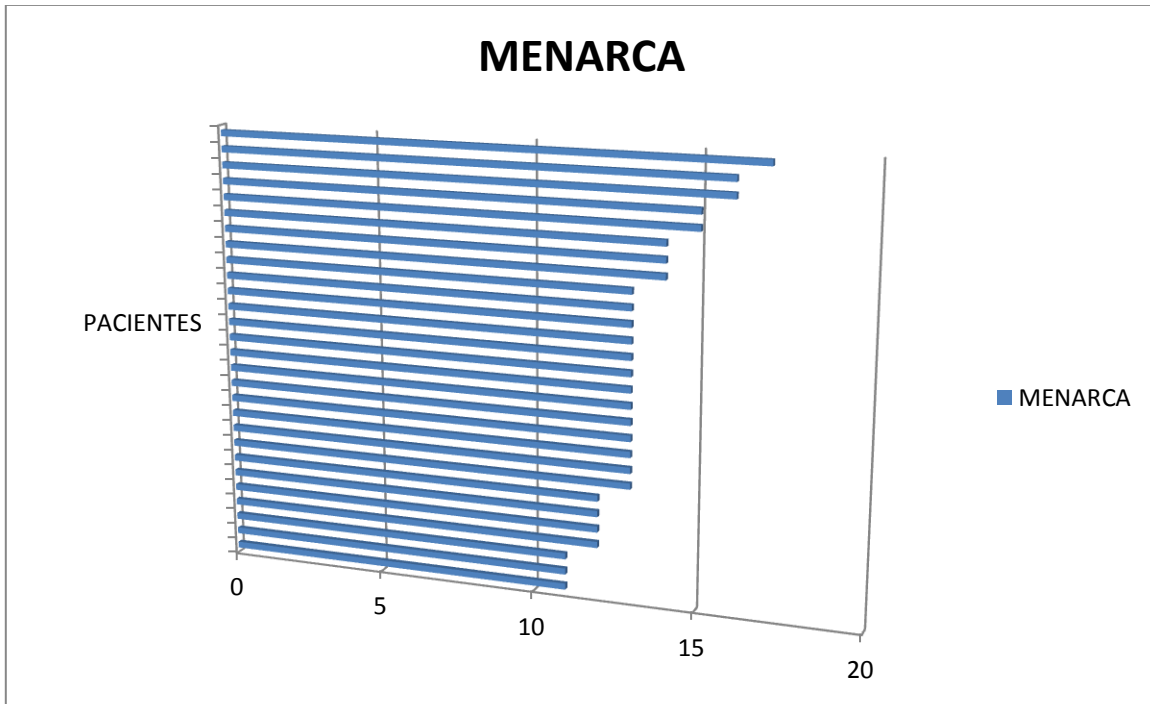


Grafico 13. Presentaron su primer regla a los 13.2 años de vida en promedio.

## EDAD A LA ÚLTIMA MENSTRUACION.

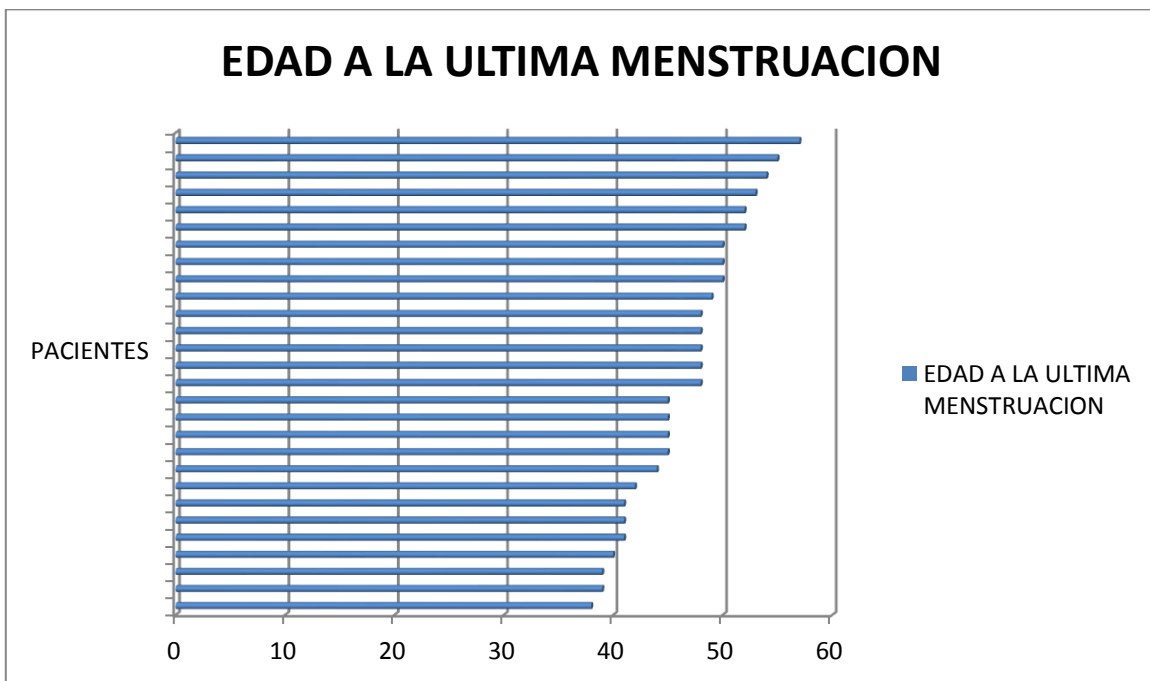


Grafico 14. La media de edad a la última menstruación fue los 46.6 años.

## CIRUGIA.

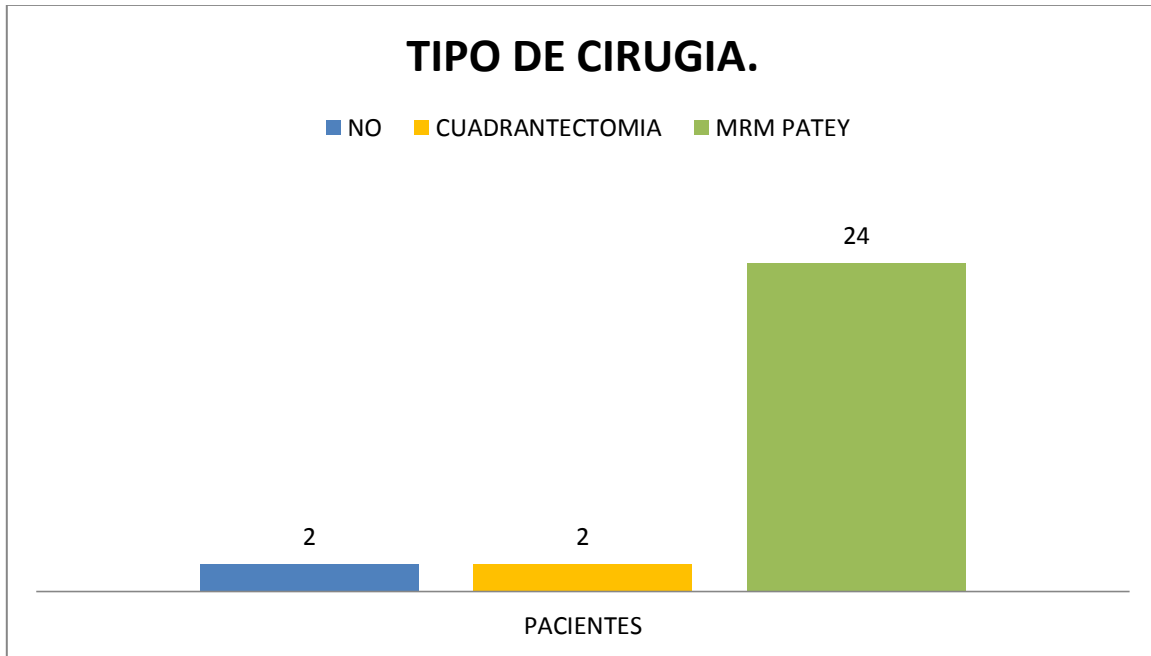


Grafico 15. En este grafico se muestran los diferentes tipos de cirugías que se practicaron a las pacientes.

## RADIOTERAPIA.

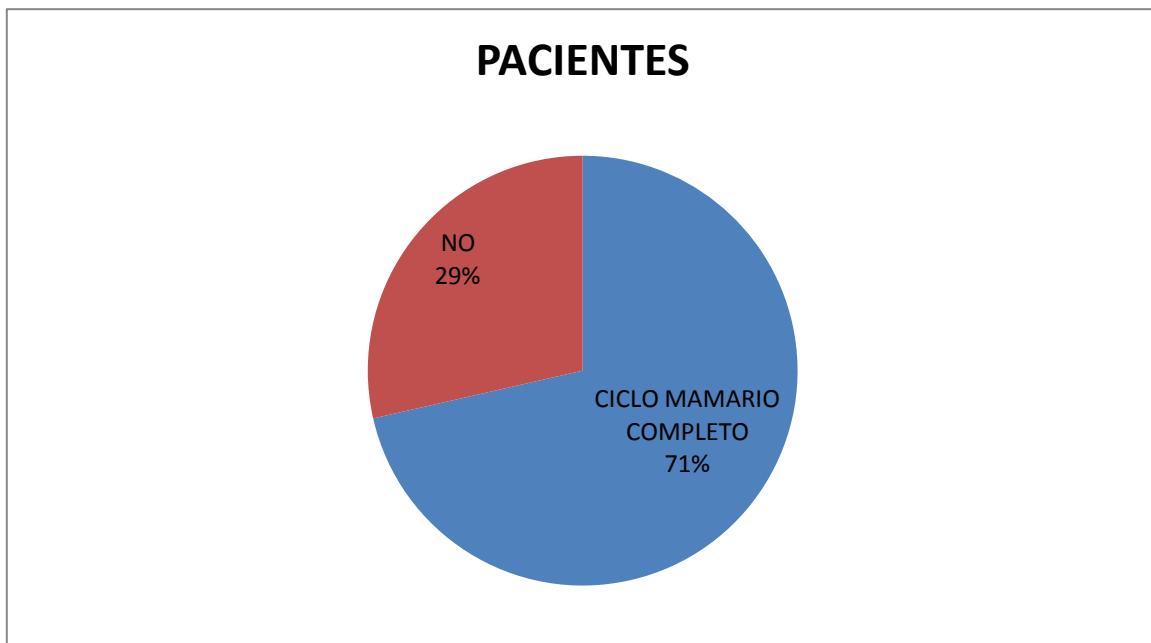


Grafico 16. Un 71 % de pacientes recibieron radioterapia.



## QUIMIOTERAPIA.

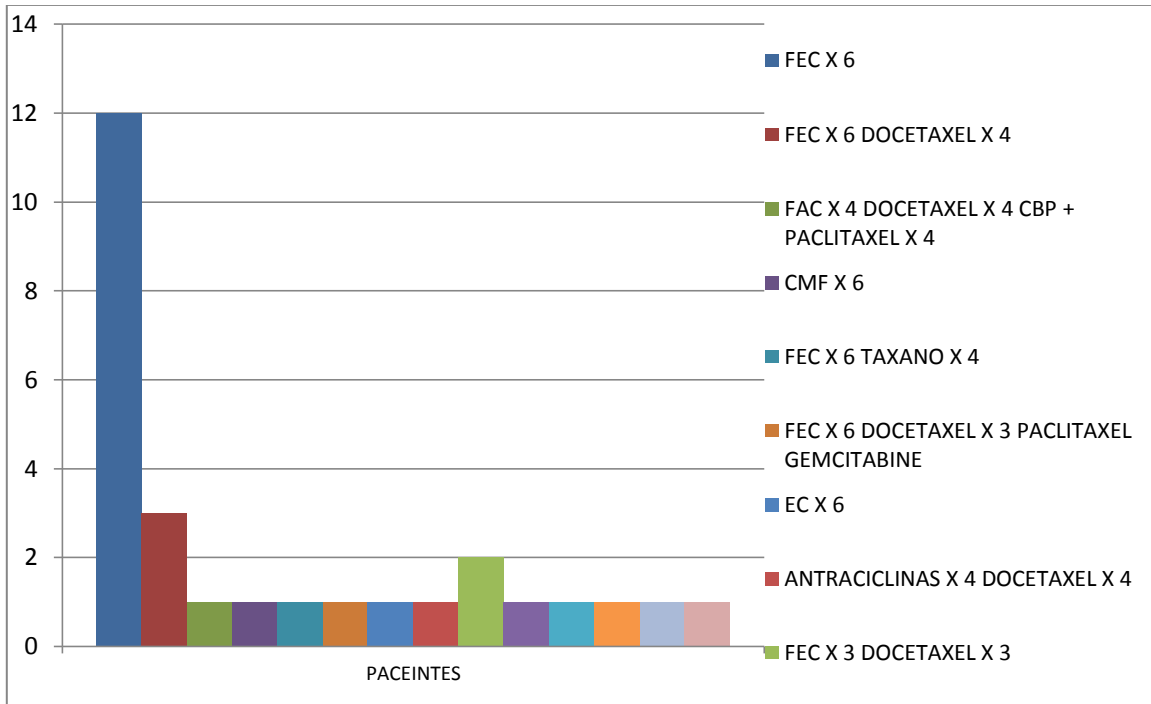


Grafico 17. Diferentes esquemas de tratamiento usados en las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

## RECURRENCIA.



Grafico 18. Se muestra en la siguiente grafica que el 79% de pacientes no han presentado recurrencia.

## **SOBREVIDA GLOBAL.**

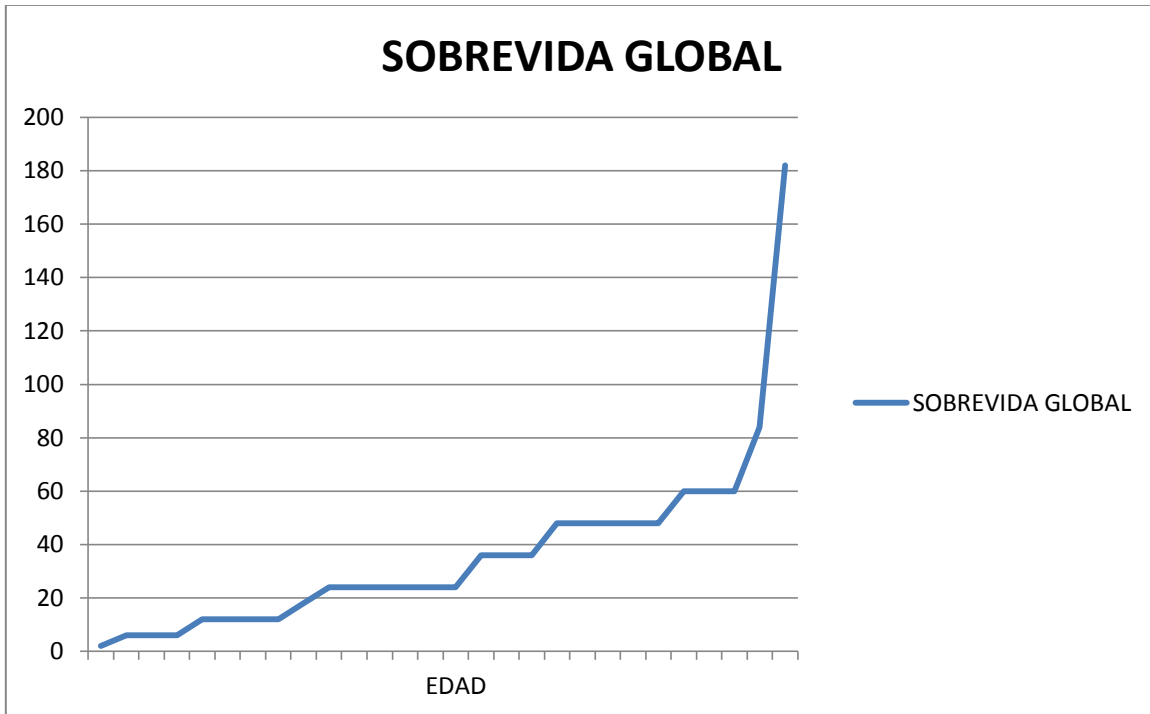


Grafico 19. La media de sobrevida global es de 30.2 meses.

## **MUERTE.**

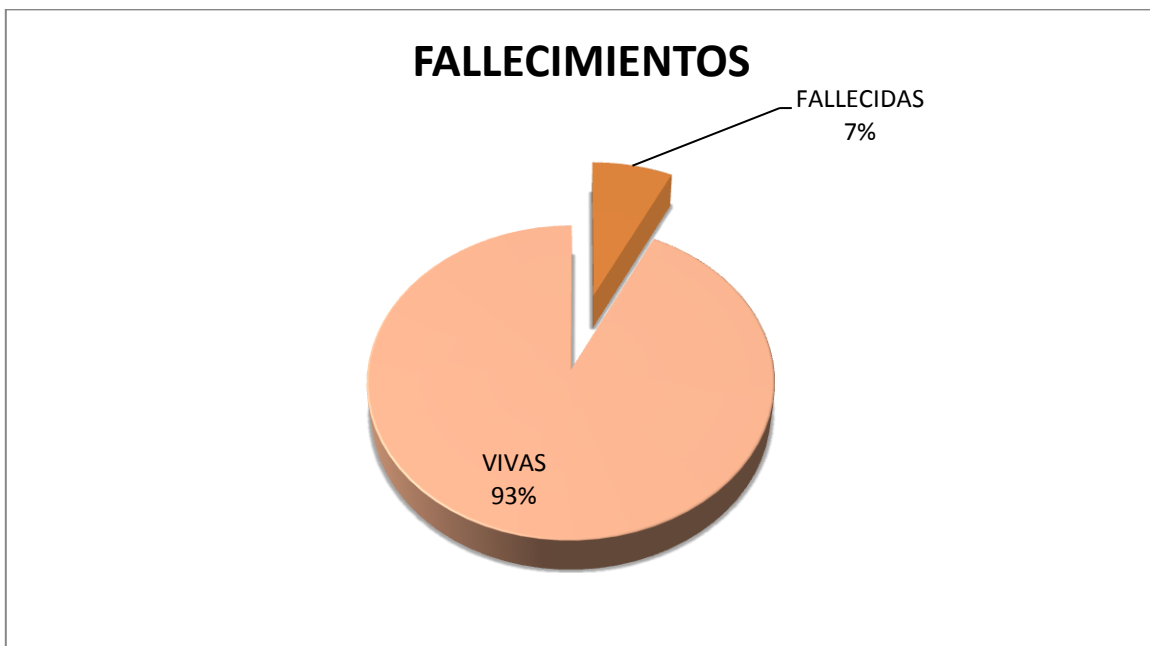


Grafico 20. De las 28 usuarias incluidas en el estudio solo 2 fallecieron representando un 7%.

## **XVI.- DISCUSION.**

Como se mencionó con anterioridad el cáncer de mama triple negativo se caracteriza por la ausencia de la expresión de receptores de estrógeno, progesterona y ausencia de amplificación de HER 2.

Se conoce que las mujeres con historia familiar de cáncer de mama, tienen un alto riesgo de padecerlo, en este estudio 2 de las 28 pacientes tenían antecedente familiar directo de cáncer de mama.

Según la literatura, los factores de riesgo para cáncer de mama triple negativo son: mujeres regularmente menores de 35 años, edad temprana del primer embarazo, lactancia corta, uso de anticonceptivos orales, incremento del índice de masa corporal. En este estudio la media de edad al diagnóstico fue de 51.5 años, la edad al primer embarazo en promedio fue de 27.7 años, la lactancia de 21 meses en promedio, el uso de hormonales de 116 meses y en el índice de masa corporal del 24.9 entrando en rangos normales.

Estudios refieren que ganglios linfáticos positivos son un factor pronóstico importante pues su presencia aumenta el riesgo de muerte a corto plazo. Se ha visto que alrededor del 70% de las pacientes con ganglios axilares metastásicos, presentarán enfermedad recurrente en un período no mayor de 10 años. En nuestro estudio el 61% de pacientes presentaron estado ganglionar de las cuales 17.85% presentaron recaída y el 7.14% fallecieron.

Los tumores triple negativo se asocian con pérdida del receptor de andrógeno, de E-cadherina y la expresión de citoqueratinas básicas de P-cadherina, de P53 y de EGFR. También ve una respuesta favorable a la quimioterapia. En este estudio solo a 3 pacientes se realizó muestreo de P53 con resultados de positivos a 100%, 70%, 50%. En el primer caso la paciente no ha presentado recaída y lleva 7 años de sobrevida global, la segunda presento recaída al año de diagnóstico y actualmente presenta 1 año libre de enfermedad y en el tercer caso no ha presentado recaída en 4 años al diagnóstico. Desafortunadamente para el estudio el resto de las citoqueratinas no fueron medidas.

En el cáncer de mama, la cirugía y/o la radioterapia constituyen el tratamiento de la enfermedad local, mientras que la quimioterapia se enfoca al tratamiento de la enfermedad sistémica. En esta investigación se observó que se realizó mastectomía radical modificada tipo Patey en la mayoría de las usuarias, otra técnica menos usada fue la cuadrantectomía con disección axilar completa y en dos pacientes no se realizó ningún tipo de cirugía.

En cuanto a radioterapia este estudio reporta que solamente se utilizó el ciclo mamario completo y se aplicó a 20 pacientes de las cuales 4 presentaron recaída representando el 14.28% y de las 8 pacientes que no recibieron quimioterapia hubo 2 que presentaron recaída representando un 28.57%.

Hablando de la quimioterapia los medicamentos más usados fueron ciclofosfamida, epirubicina, 5-fluoracilo por 6 ciclos. Se aplicó este esquema a 12 pacientes junto con mastectomía y radioterapia, hasta la fecha ninguna ha presentado recurrencia.

En el caso del cáncer triple negativo el riesgo de recurrencia ocurre en los primeros 3 años posteriores al tratamiento inicial. En este estudio se encontró que de las 28 usuarias diagnosticadas, 22 no han presentado recurrencia y se encuentran en vigilancia. Las recurrencias presentadas en las 8 pacientes restantes fueron en: cerebro, axilar, cuello, ósea, pulmonar y tejidos blandos.

La literatura muestra que este tipo de cáncer tiene una pobre sobrevida global y muerte a corto plazo, una supervivencia menor a cinco años. En este estudio solo dos pacientes presentaron este patrón, fueron diagnosticadas a los 39 y 51 años, recibieron las tres líneas de tratamiento (cirugía, radioterapia y quimioterapia) y tuvieron una sobrevida global y muerte de 6 meses y 13 meses respectivamente, el resto de las pacientes no han presentado recurrencia y en promedio tienen una sobrevida global y libre de progresión de la enfermedad de 37.5 meses.

## **XVII.- CONCLUSIONES.**

El cáncer de mama triple negativo se presenta en mujeres jóvenes y se asocia con proliferación celular aumentada, agresivo, induce mayor incidencia de recurrencia y de mortalidad. Los resultados obtenidos en este estudio de los factores pronósticos y predictivos de cáncer de mama triple negativo no concuerdan con lo escrito a nivel nacional y lo que otros investigadores mencionan en la literatura. Ya que a pesar de que la población analizada fue de 28 pacientes, solo el 21.42 % presento recaída, mientras que el 78.57% se encuentran en vigilancia posterior a tratamiento, solo el 7.14% equivalente a 2 pacientes fallecieron a los 6 y 13 meses del diagnóstico, es importante mencionar que estas 2 últimas solo recibieron quimioterapia y no se realizó ningún tipo de cirugía, ni aplicación de radioterapia. En promedio la sobrevida global es de 37.5 meses.

El tratamiento utilizado con mayor frecuencia fue cirugía tipo Patey seguida de radioterapia a ciclo mamario completo y finalizando con quimioterapia a base de ciclofosfamida, epirubicina y 5-fluoracilo en 6 ciclos.

Este estudio tiene debilidades que deben ser consideradas al momento de interpretar los resultados ya que se trata del análisis retrospectivo de una población pequeña, no se realizó una determinación genética de los casos y no se realizó determinación de inmunohistoquímica.

Por último en esta investigación se encontraron diferencias en cuanto a los factores pronósticos y predictivos de cáncer de mama triple negativo reportados tanto a nivel mundial y nacional por lo que se sugiere se amplíe la investigación tomando en cuenta factores locales, geográficos, reproductivos, ambientales, hábitos alimentarios y etnia. De igual forma se recomienda realizar un diagnóstico más completo con estudios de extensión como lo son la inmunohistoquímica y de genética.

**XVIII.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.**

Etapa / Actividad	ENE 13	FEB 13	MAR 12	ABR 12	MAY 12	JUN 12	JUL 12	AGO 12	SEP 12	OCT 12	NOV 12	DIC 12
Planeación del proyecto												
Marco Teórico												
Realización protocolo												
Registro y autorización del proyecto												
Etapa de ejecución												
Recolección almacenamiento de datos												
Análisis de datos												
Reporte final												
Impresión del trabajo final												

## XIX. - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Verma R, Bowen L, Slater S, et al. Pathological and epidemiological factors associated with advanced stage at diagnosis of breast cancer. *Br med bull.* 2012
2. De la Vara S, Suarez L, Angeles A, et al. Tendencias de la mortalidad en México por cáncer de mama 1980-2009. *Salud publica MEX* 2011; 53:385-393
3. Lopez O, Lazcano C, Tovar V, et al. La epidemia de cáncer de mama en México ¿consecuencia de la transición demográfica? *Salud pública Mex* 1997; 19:259-265
4. Organización mundial de la salud. Nota descriptiva No 297, Cáncer. Febrero 2011
5. OMS. Carga mundial de morbilidad 2004. Ginebra 2008
6. Lacey J, Kreimer A, Buys S, et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial cohort. *BMC Cancer.* 2009; 9:84
7. Palacio M, Lazcano P, Allen L, et al. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México 1997 y 2006. *Salud pública Mex.* 2009; 51 supl (2): s208-s219
8. Yu Zhi G, Jia C, Geng C, et al. Risk factor related to female breast cancer in regions of northeast China: a 1:3 matched case-control population based study. *Chinese medical journal.* 2012;125 (5): 733-740
9. Brisken C, Rajaram R. Alveolar and lactogenic differentiation. *J. mammary gland biol neoplasia.* 2006; (11): 239-248
10. Pelekanou V, Lecerco G. Recent insights into the effect of natural and environmental estrogens on mammary development and carcinogenesis. *Int. Dev Biol.* 2011; (55) 869-878
11. Baude S, BABBS D, Shenit J, et al. Basal-like and triple negative breast cancer: a critical review with emphasis on the implications for pathologist and oncologist. *Mod Pathol.* 2011; (24): 157-167
12. Raka e, Reis j, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era; the role of histological grade. *Breast cancer research.* 2010; (12) 207
13. Pathology reporting of breast cancer disease: a Joint document incorporating the third edition of the nhs breast cancer screening and the second edition of the royal college of pathologists minimum dataset for breast cancer histopathology Sheffield; NHS cancer screening programmers and the royal college of pathologist; 2005

14. Edge S, Byrd D, Compton, et al. AJCC. Cancer Staging manual. 7<sup>th</sup> Ed. New York, NY. 2010; 347-377
15. Singletary S, Connolly J. breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC cancer staging manual. CA cancer J Clin. 2006 jan-feb; 56 (1) 37-47
16. Jesus J, Mittendorf E, Tucker S, et al. staging of breast cancer in the neoadjuvant setting cancer breast. 2008; 68 (16) 6477-6481
17. Park Y, lee S, Cho E, et al. Clinical relevance of TNM staging system according to breast cancer subtypes. Annals of oncology. 2011; (22): 1554-1560
18. Morales L, Reigosa A, Cateiras E, et al. expresión del HER 2/Neu en pacientes venezolanas con cáncer de mama localmente avanzado. Invest Clin V. 49 ni Maracaibo mar 2008
19. Lopez I, Suarez L, torres I, et al. Detección de cáncer de mama en México: síntesis de los resultados de la encuesta nacional de salud reproductiva. Salud pública Mex. 2009; S1 supl 2: 5345-5349
20. Elias S, Canteras A, Llanque C. Câncer o Carcinoma de mama. Revista Pacha de medicina familiar. 2008; 5 (7): 14-23
21. ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow up. Annals of oncology 19 (supplement 2) 2008; 7-10
22. Wyld L, Ingram C. Screening of the population for breast cancer. Surgery. 2007; 25: 254-256
23. Waljee J, Newman L. Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer. Surg Clin N Am. 2007; 87: 399-415
24. Mc Arthur H, Hudis C. Adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. Hematol Oncol Clin N Am. 2007; 21. 207-222
25. Kentoyannis A, Sweetland H. Adjuvant therapy for breast cancer. Surgery. 2007; 25: 272-275
26. Newman L, Singletary S. Overview of adjuvant systemic therapy in early stage breast cancer. Surg Clin N Am. 2007; 87: 499-509
27. Angarita F, Acuña S. Câncer de seno: de la epidemiologia al tratamiento. UNIV. MEd. Bogotá 2008; 49 (3): 344-372
28. Lonning P. adjuvant endocrine treatment of breast cancer. Hematol Oncol Clin N Am. 2007; 21: 223-238
29. Rabaglio m, Aebi S, Castiglione-Gerstsh M. Controversies of adjuvant endocrine treatment for breast cancer and recommendations of the 2007 st. gallen conference. Lancet Oncol 2007; 8: 940-949
30. Narod s, Rodríguez A. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA 1 y BRCA 2. Salud Pública de Mex. 2011; 53: 420-429
31. Basu S, Chen W, Tchou J, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER 2-negative breast



- carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron Emission tomography imaging parameters. American Cancer Society 2008; 112 (5): 995-1001
32. Kure Bayashi J. Current Clinical trials of endocrine therapy for breast cancer. Breast Cancer 2007; 14: 200-214
  33. Goldhirsch A, Ingle J, Galber R, et al. Thresholds for therapies highlights of the st gallen international expert on consensus on the primary therapy of early breast cancer. Ann Oncol 2009; 20: 1319-1329
  34. Allred D. Issues and update: evaluating estrogen receptor Alfa, progesterone receptor and HER 2 in breast cancer. Mod Pathol 2010; 23: s52-s59
  35. Wolff A, Hammond M, Schwartz J, et al. American Society of clinical oncology/college of American oncologist guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin. Oncol 2007; 25: 118-145
  36. Niwinska A, Olszewski W, Murawska M, et al. Triple negative breast cancer whit brain metastases: a comparison between basal like and non-basal-like biological subtypes. J. Neurooncol 2011; 195: 547-553
  37. Soiriou C, Pusztai L. Gene-Expression Signatures in breast cancer. N Engl J Med 2009; 360: 790-800
  38. Kwan M, Kushi I, Weltzien E, et al. Epidemiology of breast cancer subtype in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. Breast cancer res. 2009; 11: 1231
  39. Bauer K, Brown M, Cress R, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)- negative, progesterone receptor(PD) negative, and HER 2 negative invasive breast cancer, the so-called triple negative phenotype: a population- based study from the California cancer registry. Cancer 2007; 109: 1721-1728
  40. Morris G, Naidu S, Topham A, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: A single institution compilation compared whit the national cancer institute's surveillance, epidemiology and end results database. Cancer 2007; 110: 876-884
  41. Olaya G. Cáncer de mama triple negativo estado actual. Rev –esp. Med Quir 2010; 15 (4): 228-236
  42. Gluz o, liedtke C, Gottselaik N, et al. Triple negative breast cancer current status and future directions. Annals of oncology 2009; 20: 1913-1927
  43. Kaplan H, Malmngnen J, Atwood m. T1N0 triple negative breast cancer: Risk of recurrence and adjuvant chemotherapy. Breast Journal 2009; 15 (5): 454-460

44. Bosh a, Eroles P, Zaragoza R, et al. triple negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of researched cancer treatment reviews 2010, 36 (3): 206-215
45. Rodríguez P, Sarrio D, Honrado E, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascine expression in no degenerative invasive breast carcinomas. Clin Cancer Res 2006; 26: 2126-2132
46. Guamer V, Broglio K, Kau S, et al. Prognostic value of pathologic complete-response after chemotherapy in relation to hormone receptor status and the others factors. J Clin Oncol 2007; 24: 1037-1044

**XX. - ANEXO**

HOJAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS  
 CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO  
 VISITA BASAL

Iniciales

Fecha

Centro

Nombre

Edad:                      Teléfono:

Dirección:  
 Nivel Socioeconómico

Estado Clínico

**Peso                      Kg.                      Talla                      cm.                      SC                      M2                      IMC**

Diagnostico patología

Fecha de diagnostico oficial ( d/m/a)						
Estirpe						
T	N	M	Etapa final patológica			
Tamaño tumoral			NUMERO DE GANGLIOS AFECTADOS			
Edo Ganglional	SI	NO				
Invasión Vascular	SI	NO				
Invasión Linfática	SI	NO				
Grado Histológico						
Invasión Peri neural	SI	NO				
Carcinoma In Situ	SI	NO				
SBR						
EGFR	Determinado		SI	NO		
P- Cadherina	Determinada		SI	NO		
E- Caherina	Determinada		SI	NO		
Citoqueratinas	Determinada		SI	NO	CUAL	
Vimentina	Determinada		SI	NO		
Receptor de Andrógenos	Determinado		SI	NO		
P 53	Determinado		SI	NO		
C- Kit	Determinado		SI	NO		
Ciclina E	Determinada		SI	NO		

Antecedentes Heredofamiliares Oncológicos.

	Diagnostico	Fecha de diagnostico		Activo		Tratamiento Actual	
		M	A	SI	NO	SI	NO
Respiratorio							
Cardiológico							
Vascular							
Digestivo							
Endocrino							
Alergias							
Otro							

Medicamentos no oncológicos

Medicamento	Indicación y dosis día	Fecha Inicio			
		M		A	

ANTECEDENTES GINECOBSTETRICOS

G P C A	
EDAD DE 1ER EMBARAZO	
LACTANCIA ACUMULADA	
IVSA	
METODO DE PLANIFICACION FAMILIAR	
ANTICONCEPTIVOS ORALES O IM	
SI	TIEMPO
NUMERO DE PAREJAS SEXUALES	
MENARCA	
EDAD DE ULTIMA MENSTRUACION	
ESTADO MENOPAUSICO	

TIPO DE CIRUGIA	FECHA DE CIRUGIA

RADIOTERAPIA	FECHA DE APLICACION
TIPO	
GY	

QUIMIOTERAPIA

QUIMIOTERAPIA	No. CICLOS	NUMERO DE DOSIS DIFERIDAS
TERAPIA BLANCO		

TABLA DE AJUSTE DE TOXICIDAD

	SI SE HIZO AJUSTE DE DOSIS REGISTRAR
--	--------------------------------------

VISITA DE TRATAMIENTO

Medicamentos concomitantes

Medicamento	Indicación y dosis día	Fecha Inicio			
		M		A	

RECURRENCIA	SITIO	Fecha			
		M		A	

TIEMPO A LA RECURRENCIA		Fecha	
		M	a

SOBREVIDA GLOBAL	MUERTE	Fecha	
		M	a