



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
HOSPITAL BERTHA CALDERÓN ROQUE**

Trabajo para optar al título de especialista en Ginecología y Obstetricia

**Comportamiento clínico del cáncer de mama
triple negativo del Hospital Bertha Calderón
2017 - 2018**

Autora: Dra. Ligna Zarima Zeledón Granera

**Tutor: Dra. Carolina Amoretti Huerta.
Gineco - oncóloga**

Managua, febrero 2020

Dedicatoria

Primeramente, a Dios por el regalo más grande, mi vida. Porque en el día a día siempre está conmigo, guiándome en cada paso que doy. Pero sobre todo gracias porque me envió al ser más maravilloso que pudo escoger para recorrer el camino de la vida: mi madre.

A mami por ser la promotora de mis sueños, por todo el amor, dedicación, paciencia, coraje y entrega completa. Por ser el pilar de mi vida que me ha sostenido en pie siempre, la luz que ilumina mis días oscuros y la paz que me cobija en cada tormenta. Te amo mamá!

A mi padre y a mi abuela (Z. E. P. D) que aunque no puedan compartir físicamente este logro, sé que desde la eternidad me acompañan.

Agradecimiento

A la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua y al Hospital Bertha Calderón Roque, por confiar y darme la oportunidad de estudiar esta especialidad.

A todos los docentes que durante mi carrera me llevaron de la mano en el camino del aprendizaje y que contribuyeron a que alcanzara mi sueño profesional.

A mi tutora de tesis, no solo por aceptar dirigir este trabajo sino por sus valiosas ideas y acompañamiento permanente y sobre todo por su generosidad y amistad.

A mi familia, por animarme a seguir adelante. A Raquel y Edith por estar conmigo y apoyarme siempre.

A José Luis y Aníbal, por intercambiar experiencias y conocimientos que nunca olvidare.

A todas las personas que de una u otra manera colaboraron y ayudaron para que esta investigación fuera posible. Muy especial mi agradecimiento a Dra. Sonia Cabezas, quien fue mi cercana colaboradora.

Opinión del tutor

El cáncer de mama en nuestro país ya ha alcanzado el primer lugar en incidencia y prevalencia. Es por tanto urgente tener como base las generalidades, pero conocer cada subgrupo pues es una entidad muy complejo y de acuerdo a su clasificación por subgrupos será su manejo, seguimiento y pronóstico. El cáncer de mama triple negativo es un subgrupo donde están negativos las tres características evaluadas por la inmunohistoquímica como son los receptores para estrógenos, para progesterona y la sobreexpresión del Her2.

El presente estudio evalúa el comportamiento y evolución de este subgrupo de pacientes que generalmente son más jóvenes que las del grupo Luminal. A la vez nos permite evaluar si la inmunohistoquímica que es cara pero está accesible en el Hospital está siendo interpretada adecuadamente y utilizada para personalizar tanto el manejo como la vigilancia optimizando los recursos en esta unidad.

Los datos encontrados permitirán reflexionar sobre cómo se está manejando este grupo de pacientes, estandarizar en la medida de lo posible los manejos por medio de guías de manejo y estandarizar cómo debe de ser el seguimiento y vigilancia.

En mi carácter de tutora de este trabajo presentado por la Dra. Ligna Zarima Zeledón Granera, para optar al título de Especialista en Ginecología y obstetricia considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe

En la ciudad de Managua, Nicaragua a los 10 días del mes de Enero del año 2020.

Dra. Carolina Amoretty Huerta
Gineco-Oncologa
Código MINSA 17091

RESUMEN

Con el objetivo de determinar el comportamiento clínico y anatómo-patológico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo que asistieron a la consulta externa de oncología del HBCR, en el período 2017 – 2018, se realizó este estudio, descriptivo, analítico, retrospectivo. Para la recolección de los datos se elaboró un instrumento de uso exclusivo de la investigadora, conteniendo datos relacionados a las características clínicas, patológicas, factores de riesgos genéticos y no genéticos, y recidivas; con el fin de estadificar a las pacientes, describir el manejo y el seguimiento brindado a cada una de ellas.

En el análisis estadístico se empleó el método de estadística descriptiva. Entre las principales conclusiones están: La presencia de CMTN tiene relación con factores de riesgo como la edad promedio de diagnóstico, bajo nivel académico, antecedentes familiares de cáncer de mama. El uso de anticonceptivos y la paridad no resultaron ser factores de riesgo.

El tipo histológico más involucrado es el carcinoma ductal infiltrante, diagnosticado en el 82% de los casos, se asoció a herencia, ganglios linfáticos positivos y recurrencia (60%) siendo el estadio clínico IIIB (30%) el de mayor frecuencia. Esto demuestra la agresividad del tumor y su necesidad de quimioterapia neoadyuvante. A las pacientes se les administró terapia FAC como primera línea, seguida de taxanos. Más del 55% de las pacientes tuvieron recurrencia global; en promedio a los 12.28 meses de diagnosticada la enfermedad, siendo la más frecuente a nivel pulmonar, en el 30% de las pacientes, y, la afectación del SNC ocupa el cuarto lugar (7.5% de los casos). Las pacientes que se sometieron a MRM fueron las que menos recurrencia locoregional tuvieron, en contraste con las que fueron sometidas a cirugía conservadora. Se determinó que el período libre de enfermedad fue 12.3 meses y el porcentaje de mortalidad del 16%.

Estudio limitado por el tiempo.

Palabras clave: Cáncer de mama, CMTN, recurrencia

INDICE

I.- Introducción.....	1
II.- Antecedentes.....	3
III.- Justificación	7
IV.- Planteamiento del problema	9
V.- Objetivos	10
VI.- Marco Teórico.....	11
6.1 Generalidades	11
6.1.1 Epidemiología	11
6.1.2.- Factores de Riesgo.....	11
6.1.3.- Diagnóstico histológico del cáncer de mama	13
6.1.4.- Estadificación del cáncer de mama	14
6.1.5.- Clasificación molecular del cáncer de mama.....	14
6.1.7.- Tratamiento del cáncer de mama	17
6.1.8 Recurrencia y sobrevida del Cáncer de Mama.....	19
6.2.- Carcinoma de mama triple negativo	20
6.2.1.- Características radiológicas del cáncer de mama triple negativo.....	21
6.2.2 Historia Natural y comportamiento clínico del CMTN.	24
6.2.2.- Tratamiento del cáncer triple negativo	24
6.2.3 Supervivencia de las pacientes y manejo paliativo.	29
VII.- Hipótesis de investigación.....	31
VIII.- Diseño metodológico.....	32
8.1 Tipo de estudio.....	32
8.2 Área de estudio	32
8.3 Universo y muestra.....	33
8.4 Operacionalización de variables (MOVI)	34
8.6 Plan de tabulación y análisis de datos	39
IX.- Resultados	40
X. Discusión de resultados	63
X.- Conclusiones	68
XI.- Recomendaciones.....	69
IX.- Bibliografía.....	70

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de las pacientes con cáncer de mama triple negativo, según el grupo etario.....	40
Gráfico 2. Distribución geográfica de las pacientes con CMTM.....	41
Gráfico 3. Nivel Académico de pacientes con diagnóstico de CMTN.....	41
Gráfico 4. Años que dieron lactancia materna las pacientes diagnosticadas con CMTN	42
Gráfico 5. Uso de anticonceptivos en las pacientes con diagnóstico de CMTN	43
Gráfico 6 Antecedente Familiar de Cáncer en las pacientes diagnosticadas con CMTN	43
Gráfico 7. Estadío clínico en pacientes con diagnóstico de CMTN.....	44
Gráfico 8. Estadío Patológico de las pacientes con diagnóstico de CMTN	45
Gráfico 9. Márgenes quirúrgicos del tumor	46
Gráfico 10. Tipo Histológico de Cáncer de Mama	46
Gráfico 11.Grado Tumoral de las pacientes con CMTN.....	47
Gráfico 12. Tratamiento de primera línea utilizados en las pacientes CMTN	48
Gráfico 13. Abordaje quirúrgico axilar de las pacientes CMTN.....	49
Gráfico 14. Líneas de quimioterapia utilizadas en las pacientes CMTN	49
Gráfico 15. Ciclos de quimioterapias usados en pacientes CMTN.....	50
Gráfico 16. Tamaño definitivo del tumor en pacientes CMTN.....	50
Gráfico 17. Esquema terapéutico utilizado en las pacientes CMTN.....	51
Gráfico 18. Intervalo de seguimiento de las pacientes CMTN	51
Gráfico 19. Sitio de recurrencia de pacientes CMTN.	56
Gráfico 20. Porcentaje de mortalidad de las pacientes con CMTN	59
Gráfico 21. Numero de muerte por grupo etario en pacientes con CMTN	60
Gráfico 22. Curva de supervivencia de pacientes con CMTN	61
Gráfico 23. Curva de sobrevida de pacientes con CMTN.....	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Subtipos intrínsecos subrogados basados en inmunohistoquímica	15
Tabla 2. Esquema de quimioterapia adyuvante con antraciclinas y taxanos.....	18
Tabla 3. Relación APF de cáncer y Tipo histológico de cáncer de pacientes diagnosticadas con CMTN	44
Tabla 4. Relación ganglios tomados con tipo histológico del tumor	47
Tabla 5 Relación entre el estadio clínico y el tratamiento de primera línea en las pacientes con CMTN	48
Tabla 6. Intervalo de seguimiento con los estudios imagenológicos en pacientes con CMTN	52
Tabla 7. Relación entre el intervalo de seguimiento y el resultado de TAC en pacientes CMTN	53
Tabla 8. Relación entre intervalo de seguimiento con el resultado del US Abdominal en pacientes CMTN	53
Tabla 9. Relación entre seguimiento y resultados de estudios especiales en las pacientes CMTN ..	54
Tabla 10. Recurrencia de las pacientes CMTN.....	55
Tabla 11. Tiempo en que se dio la recurrencia en las pacientes CMTN	55
Tabla 12. Rango de tiempo en que se dio la recurrencia en las pacientes CMTN	55
Tabla 13. Relación entre el tiempo de recurrencia y el tipo de recurrencia en las pacientes CMTN	56
Tabla 14. Relación entre intervalo de seguimiento y tipo de recurrencia	57
Tabla 15. Relación entre estadio clínico y recurrencia en las pacientes CMTN	57
Tabla 16. Relación entre el tipo histológico del tumor y la recurrencia en las pacientes CMTN	57
Tabla 17. Relación entre ganglios tomados y recurrencia en las pacientes CMTN	58
Tabla 18. Relación entre el tratamiento de primera línea y la recurrencia en pacientes CMTN	58
Tabla 19. Relación entre edad de las pacientes y presencia de recurrencia	59
Tabla 20. Relación entre estadios clínicos y Mortalidad.....	60
Tabla 21. Estimación de tiempo de recurrencia	60
Tabla 22. Estimación de sobrevida de pacientes con CMTN.....	61

I.- Introducción

El cáncer de mama representa una enfermedad heterogénea y multifactorial tanto a nivel clínico como patológico. Es el resultado de una serie de fenómenos celulares que producen un crecimiento anormal y desordenado de las células del epitelio de los conductos y lobulillos mamarios. (Brenes F & Vargas P, 2015)

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada entre las mujeres occidentales y representa un verdadero problema de salud pública. En el 2008 se diagnosticaron 1.38 millones de casos nuevos, lo cual representó el 23% de todos los casos de cáncer en el mundo.

Este es el tipo de cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres de América. En esta región, cada año se producen más de 462,000 casos nuevos y casi 100,000 muertes por cáncer de mama.

En las mujeres de América Latina y el Caribe, el cáncer de mama supone el 27% de los nuevos casos y el 16% de las muertes por cáncer. Según datos de la OPS y OMS (2018), se espera que para el 2030 se produzca un aumento del cáncer de mama en las Américas, con unos 572,000 casos nuevos y unas 130,000 muertes.

Las mujeres que padecen cáncer de mama tienen expectativas de vida al momento de su diagnóstico y son muchos los especialistas en el área que se encuentran interesados en determinar sus causas y formas de manejo. Es así como, los países industrializados destinan fondos para desarrollar nuevas técnicas de detección precoz de esta patología, formas de tratamiento y protocolos de seguimiento para estas pacientes.

De acuerdo con Zaharia & Gómez (2013), el cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una entidad que ha capturado mucho la atención de los investigadores y clínicos debido a su complejidad y resultados terapéuticos discordantes con los descritos para otros tipos de cáncer de mama.

Al respecto, en la literatura biomédica existe abundante información, sin embargo, parece no haber aún un consenso en relación a la apropiada definición del término “triple negativo”. Una de las definiciones más apropiadas quizás es la señalada por Oakman, Viale, & Di Leo (2010), quienes definen el CMTN como un estado inmunohistoquímico para cánceres con biología y conducta clínica heterogénea.

Horvath et al., (2012) también mencionan que, el cáncer mamario triple-negativo se define como un tumor que ha perdido la expresión de receptores de estrógeno (E), progesterona (PR) y HER 2 (human epidermal growth factor, receptor type 2).

En Nicaragua no existen registros fiables del comportamiento de esta patología que refleje la magnitud del problema. En el hospital de referencia nacional para el cáncer en la mujer, Berta

Calderón Roque, existen registros de cáncer a partir del año 1996, y es hasta en el 2016 que, se comienza a realizar la inmunohistoquímica a las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. Muchas de estas mujeres son diagnosticadas y manejadas en esta unidad hospitalaria y luego continúan su régimen de consultas de seguimiento sin un tratamiento específico, por lo que no se puede determinar con precisión el tratamiento adecuado con estas pacientes.

Por lo anteriormente expuesto, se realiza el presente estudio con el objetivo de determinar el comportamiento epidemiológico de esta entidad, valorando simultáneamente la importancia del diagnóstico oportuno y del manejo terapéutico, beneficiando de esta manera a los pacientes con cáncer de mama y contribuyendo a un mejor pronóstico y sobrevida del mismo.

Es así como, nos motivamos a indagar sobre ¿Cuál es el comportamiento clínico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo que asistieron a la consulta externa de oncología del HBCR, en el período enero 2017 – diciembre 2018?

Así que, se consideró importante centrar este estudio en la definición del perfil clínico, anatómo-patológico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

En el presente estudio se analizaron 124 casos de mujeres diagnosticadas y tratadas en el Hospital Bertha Calderón, se obtuvieron datos para realizar análisis estadístico y conocer su comportamiento clínico, para comparar dichos hallazgos con datos a nivel internacional.

II.- Antecedentes

Para el presente estudio, la búsqueda bibliográfica principal ha sido realizada en la base de datos MEDLINE, PUBMED y repositorio de la UNAN – Managua, utilizando como límites el tiempo (10 últimos años). De los artículos recuperados, fueron seleccionados los que aportaban la información más pertinente y relevante según criterio personal.

Es así que se consideró la tesis realizada en el 2019: **Cáncer de mama triple negativo con sus características mamográficas y ecográficas, y factores asociados. SOLCA-Cuenca 2009-2016**, cuyo objetivo es: Determinar la prevalencia del cáncer de mama triple negativo con sus características mamográficas - ecográficas y su relación con factores asociados en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, periodo octubre 2009-diciembre 2016.

Los resultados de este estudio fueron: La prevalencia del cáncer de mama triple negativo fue del 13,11%. Los hallazgos mamográficos de presentación más frecuentes fueron la presencia de un nódulo hiperdenso ovalado con márgenes oscurecidos o microlobulados. En ecografía preferentemente fueron nódulos hipoeoicos con forma ovalada o irregular, márgenes microlobulados, con refuerzo acústico posterior y vascularidad anular. Tener 3 o más hijos constituyó un factor de riesgo (RP: 1,59). Las mujeres con sobrepeso u obesidad podrían tener menos posibilidad de adquirir un tumor de este subtipo (RP:0,91).

Esta investigación concluye que, el cáncer de mama triple negativo suele tener características mamográficas y ecográficas comunes que podrían sugerir su diagnóstico. Factores asociados como la paridad y sobrepeso pueden relacionarse de manera diferentes con este subtipo de cáncer. (Amores G., 2019)

En el 2018, en la Universidad Autónoma de Madrid, se realizó la tesis doctoral **Caracterización molecular del cáncer de mama precoz triple negativo mediante la técnica proteómica SWATH-MS**, cuyo objetivo fue: Construir un predictor pronóstico de recaída tumoral, basado en la expresión de proteínas de una muestra de pacientes operadas de CMTN, analizadas mediante SWATH-MS.

Algunos resultados: Se identificaron un total de 1.206 proteínas mediante SWATH-MS, de las que 29 se asociaron de forma significativa con la recaída tumoral ($p < 0,01$). Se construyó un agrupamiento jerárquico (HCL) mediante el que se establecieron dos grupos de muestras, que no presentaron diferencias significativas en riesgo de recaída tumoral entre sí. Se construyó un predictor proteico de recaída, basado en la expresión dos proteínas (RBM3 y NIPSNAP1), que dividió a la muestra en un grupo de bajo riesgo y otro de alto riesgo de recaída (HR= 6,519; $p = 0,0002$).

Este estudio concluye que, SWATH-MS permite identificar y cuantificar proteínas en muestras de tejido tumoral FFPE. Se identificó un predictor pronóstico de recaída tumoral en CMTN, basado en dos proteínas, cuya utilidad precisa validación en estudios futuros. (García, 2018)

La tesis **Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Ángeles Pedregal**, es presentada para optar a la Especialidad en Ginecología y Obstetricia de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Objetivo: Revisar las características anatomopatológicas e inmunohistoquímicas de pacientes con cáncer de mama triple negativo descritas en la población mexicana y comparar con la muestra reportada de enero de 2009 a agosto de 2015 en el Hospital Ángeles Pedregal.

Resultados: Se identificaron 3,290 especímenes con tejido mamario, 600 (18.24%) con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama. Triple negativo, 58 casos (9.6 %). Edad promedio del diagnóstico: 56 años; tipo histológico: carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico 80.13%; tamaño del tumor < 20 mm: 55.31%. Mastografía, 32 casos: BIRADS 5 (6.25%), BIRADS 4 (75%), BIRADS 3 (18.75%).

Conclusión: Este estudio mostró una edad promedio de diagnóstico de 56 años, adecuada correlación mastográfica e histopatológica, tamaño del tumor < 2 cm en la mitad de los casos, con características similares a otros estudios reportados en población mexicana.(Hernández-Alvarez et al., 2017)

En el 2015 se realizó un estudio sobre **Cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos: perfil clínico y anatomopatológico**.

El estudio tuvo como objetivo principal definir el perfil clínico y anatomo-patológico de las pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos. En cuanto a los resultados del estudio se observó que la edad media al diagnóstico es de 51,9 años y predominio del índice de masa corporal en el rango de sobrepeso. Las áreas geográficas con mayor incidencia con cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos por orden de mayor a menor frecuencia son Alajuela, Heredia y Guanacaste. El perfil anatomopatológico de los tumores de estas pacientes es: carcinoma ductal infiltrante, grado histológico 3, tamaño entre 2 y 5cm (T2), sin afectación ganglionar y estadio clínico IIA.(Brenes F & Vargas P, 2015)

Otra de las tesis, realizada en el 2013 es: **Factores pronósticos de metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama triple Negativo estadio III**, presentada para obtener el título de especialista en oncología médica, del Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

El objetivo general del estudio: Determinar los factores pronósticos para metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama triple negativo etapa clínica III en el Instituto Nacional de Cancerología México.

Los principales resultados: Después de un seguimiento de 24 meses, 43 pacientes desarrollaron metástasis en SNC (22%); la edad media de recurrencia a SNC es de 46 años. Los factores predictivos para desarrollo de metástasis en SNC que se encontraron son: Ca 15.3 (p.=0.007 Estimador $\alpha = 0.05$). Respuesta patológica completa (p= 0.049) y finalmente

el entre menor es el tiempo a la recurrencia mayor probabilidad de desarrollar metástasis en SNC. (p=0.001).

Después de presentar recurrencia sistémica, los factores pronósticos para recurrencia en SNC son: Ca 15.3 (p=0.007), uso de quimioterapia neoadyuvante con agentes platinados (p=0.075) y el mismo efecto en el tiempo a la recurrencia (p=0.001). Los factores determinantes de muerte encontrados son: Alto grado de diferenciación, infiltración a la dermis, cáncer de mama inflamatorio, uso de carboplatino y RT a holocráneo.

Conclusiones: Pacientes con CMNT en etapa clínica III, tienen un alto riesgo de desarrollar metástasis cerebrales, nuestro estudio identificó dos factores pronósticos no descritos anteriormente. Es en este grupo de pacientes donde se deben orientar las estrategias de prevención de metástasis cerebrales. (Acevedo D, 2013)

En el 2012 se realizó el estudio sobre **Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial**, cuyo **objetivo** fue evaluar la influencia de estos subtipos en las tasas de recurrencia local y a distancia.

Resultados: Los subtipos de cáncer de mama mostraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de incidencia a 5 años de recurrencia local (0,43%, luminal A; 1,94%, luminal B, 2,26%, triple negativo; 2,42%, HER2) y a distancia (12,41%, luminal A; 20,22%, luminal B; 20,36%, triple negativo, 31,72%, HER2). Ninguna variable clinicopatológica fue asociada con la recurrencia local, no obstante, se observó asociación de la recurrencia a distancia con la edad ≤ 40 años, compromiso ganglionar, extensión extracapsular y tamaño tumoral > 2 cm. Debido a que hubo diferencias significativas en el tamaño tumoral entre las pacientes sometidas a cirugía conservadora o radical, el tipo de cirugía no fue una variable evaluable.

Conclusión: Los subtipos de triple negativo y HER2 mostraron mayor incidencia de recurrencia a nivel local o a distancia. El compromiso ganglionar, el tamaño del tumor mayor a 2 cm y la edad ≤ 40 años, fueron factores de riesgo asociados a la recurrencia a distancia. (Garcés et al., 2012)

A nivel nacional se encontraron los siguientes estudios:

La tesis realizada en el 2017 **Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 - Enero 2017**, cuyo objetivo fue: Establecer el perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque

Los resultados de este estudio fueron: De las características sociodemográficas las edades que predominaron fueron las de 56-65, seguidas por las de 36 a 45 años, de procedencia en su mayoría del departamento de Managua, Estelí y León, mujeres múltiples, con menarca

entre los 12 y 14 años y con predominio en el uso de gestatenos orales. De los marcadores inmunohistoquímicos predominaron los casos con positividad para receptores de estrógeno y progesterona, con un KI67 en la mayoría de las pacientes con una tasa de proliferación > 15 %. El tipo molecular de tumor con mayor incidencia fue el Luminal A seguido por el luminal B, los cuales se presentaron mayormente en mujeres en edades entre los 56-65 años, el tercer más frecuente fue el triple negativo presentándose en las edades de 36-45 años. El estadio clínico que mayormente se presentó fue el IIIA, seguido por el IIB y el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasor.(Poveda, 2017)

En el 2016 se realizó el estudio *Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años e influencia de los marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico de las pacientes diagnosticadas durante enero de 2014 a julio de 2015 en el servicio de ginecología oncológica del Hospital Bertha Calderón Roque.*

El objetivo de este estudio es conocer el comportamiento de los receptores hormonales de estas pacientes y según esto clasificarlas molecularmente y valorar si el tratamiento aplicado a estas mujeres es adecuado considerando el estado hormonal.

Los resultados de este estudio revelaron que el tipo molecular más frecuente es el triple negativo (9 pacientes), seguido del luminal A y luminal B (8 pacientes respectivamente). Estas pacientes fueron tratadas convencionalmente con esquemas de quimioterapia adyuvante y neoadyuvante, y en poca proporción con hormonoterapia sin considerar la clasificación molecular. Se concluyó entonces que las pacientes estudiadas se encontraban entre 30 y 40 años, que los factores de riesgo de cáncer de mama no fueron significativos en estos casos, que tuvieron características que le conferían mal pronóstico por la clasificación molecular, que fueron diagnosticadas en estadios clínicos localmente avanzados y que el 50% de las pacientes fueron tratadas adecuadamente. (Martínez, 2016)

III.- Justificación

Originalidad: La presente investigación se considera original, puesto que se hizo búsqueda exhaustiva de estudios similares, para lo cual se consultaron diferentes bases de datos en la bibliografía científica especializada, se encontró que en el país se carece de un estudio similar, lo que motivó a estudiar esta temática.

El cáncer de mama es en nuestros días, el tumor de la mujer que ocupa el primer lugar en incidencia y uno de los primeros lugares en mortalidad a nivel mundial. Nicaragua no es la excepción. Aquí se diagnostican 500 casos nuevos por año y la incidencia y mortalidad se observa cada vez más en mujeres jóvenes.

En el Hospital Bertha Calderón Roque se registra el aumento de nuevos casos de esta patología, lo que nos obliga a conocer y aplicar los más completos protocolos de diagnóstico y manejo de esta enfermedad, con la intención de mejorar el pronóstico y calidad de vida de nuestras pacientes.

Considerando también que se diagnostica esta enfermedad en estadíos avanzados es relevante conocer el comportamiento epidemiológico de esta entidad, reconocer la importancia del diagnóstico oportuno y de la terapia apropiada para beneficiar de esta manera a los pacientes con cáncer de mama y contribuir a un mejor pronóstico y sobrevida del mismo.

Hay cinco aspectos que se destacan en esta investigación:

Conveniencia institucional: Dado que tenemos inmunohistoquímica para clasificar desde el punto de vista molecular los subtipos de cáncer de mama e individualizar el manejo para optimizar los recursos, es de suma importancia el reconocimiento de CMTP, los enfoques de tratamiento y la predicción de la eficacia del mismo. La identificación precisa de CMTP es esencial, particularmente debido a las consecuencias terapéuticas de definir a un paciente con una enfermedad verdaderamente no endocrina sensible y realmente no sensible a HER2.

Relevancia Social: La investigación tiene trascendencia para toda la población ya que los resultados podrán beneficiar la salud y el bienestar, contribuyendo de esta manera a mejorar el nivel y calidad de vida de la población.

Valor Teórico: por su aporte científico con datos de población nicaragüense y con sus características propias al mundo académico y de los servicios de salud y por consiguiente al desarrollo de la salud pública del país.

Relevancia Metodológica: ya que este estudio sienta las bases holísticas y sistémicas, para mejorar la forma de investigar esta problemática compleja.

La importancia e implicaciones prácticas económico, social y productiva de esta investigación radica en que a nivel nacional no hay estudios relacionados con esta temática. Con este estudio obtenemos datos de acuerdo a nuestra realidad, nuestro contexto, cultura e

idiosincrasia, y podemos contribuir a realizar cambios en la atención de salud si lo amerita, con el objetivo de mejorar la calidad de atención y calidad de vida de nuestras pacientes, así como, determinar estrategias que son beneficiosas para las pacientes CMTN (Quimioterapia, Mastectomía y Radioterapia) y cuales innecesarias (Hormonoterapia y terapia Blanco con Trastuzumab).

Bien, esta investigación permitirá ampliar y profundizar los conocimientos sobre la temática abordada, así como la implementación y cambios en el Modelo de Atención en salud, de manera que contribuirá al fortalecimiento y modernización del Sistema Nacional de Salud, ya que se podrían crear protocolos o guías de manejo de cáncer de mama por subgrupos moleculares.

IV.- Planteamiento del problema

Caracterización: En las dos últimas décadas se han obtenido importantes avances en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, esta sigue siendo una enfermedad heterogénea de la que todavía desconocemos muchos aspectos sobre pronóstico y tratamiento.

En la actualidad, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar de incidencia a nivel mundial. Se considera que una de cada ocho mujeres tendrá cáncer de mama en algún momento de su vida y una de cada cinco mujeres con cáncer mamario morirá a causa de la enfermedad, siendo más agresivo los CMTP.

Es importante mencionar que el CMTN no tiene ningún marcador molecular (como RE, RP, HER2) y no existe terapia dirigida, por lo que se debe estudiar el comportamiento clínico y la terapia más eficaz.

Delimitación: En el hospital Bertha Calderón Roque para el año 2016 se inicia la realización de inmunohistoquímica al 100% de las pacientes con cáncer de mama, en dicho año se atendieron aproximadamente 254 casos nuevos, la mayoría en estadio III B.

Formulación: A partir de la caracterización y delimitación del problema antes expuesto se plantea la siguiente pregunta principal:

¿Cuál es el comportamiento clínico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo que asistieron a la consulta externa del HBCR, en el período enero 2017- diciembre 2018?

Sistematización:

Las preguntas de sistematización correspondientes se presentan a continuación:

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas y ginecoobstétricas de las pacientes con CMTP del Hospital Bertha Calderón Roque, en el período enero 2017 – diciembre 2018?
2. ¿Cuál es el estadio clínico e histopatológico, el esquema de tratamiento y el seguimiento de pacientes con CMTP del Hospital Bertha Calderón Roque, en el período enero 2017 – diciembre 2018?
3. ¿Existe relación de asociación o correlación entre el estadio clínico, tipo histológico, esquema de tratamiento, tipo de cirugía y seguimiento con la recurrencia en las pacientes con CMTP del Hospital Bertha Calderón Roque?
4. ¿De cuántos meses es el periodo libre de enfermedad y de cuánto es la mortalidad a dos años de las pacientes con CMTP del Hospital Bertha Calderón Roque?.

V.- Objetivos

Objetivo General

Determinar el comportamiento clínico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo que asistieron a la consulta externa del HBCR, en el período enero 2017 – diciembre 2018.

Objetivos Específicos

1. Describir las características sociodemográficas y ginecoobstétricas de las pacientes con CMTP del Hospital Bertha Calderón Roque, en el período enero 2017 – diciembre 2018.
2. Caracterizar el estadio clínico e histopatológico, el esquema de tratamiento y el seguimiento de pacientes con CMTP del Hospital Bertha Calderón Roque, en el período enero 2017 – diciembre 2018.
3. Identificar asociación o correlación entre el estadio clínico, tipo histológico, esquema de tratamiento, tipo de cirugía y seguimiento con la recurrencia en las pacientes con CMTP del Hospital Bertha Calderón Roque.
4. Determinar el periodo libre de enfermedad y la mortalidad a dos años de las pacientes con CMTP del Hospital Bertha Calderón Roque.

VI.- Marco Teórico

6.1 Generalidades

6.1.1 Epidemiología

El carcinoma de mama es el tumor más frecuente en las mujeres. En el 2008 se diagnosticaron 1.38 millones de casos nuevos, lo cual representó el 23% de todos los casos de cáncer en el mundo.

Este es el tipo de cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres de América. Cada año se producen en esta región más de 462,000 casos nuevos y casi 100,000 muertes por cáncer de mama.

En todo el mundo, en las últimas décadas, la incidencia de cáncer de mama está aumentando. Este cambio es debido, en parte, al aumento del número de mujeres en riesgo (envejecimiento de la población, retraso de la edad del primer embarazo, uso de terapia hormonal sustitutiva, etc.) pero, sobre todo, se debe al uso sistemático de la mamografía de cribado en países desarrollados desde los años 80.

En Europa, el aumento de incidencia ha coincidido con una disminución de la mortalidad. Este descenso está relacionado con el diagnóstico en fases más precoces debido al cribado, y a la mejora de los métodos diagnósticos y terapéuticos. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), algo más de 6000 mujeres fallecieron por cáncer de mama en España en 2016.

Según GLOBOCAN (2018), en Centroamérica se registraron 35.349 nuevos casos de cáncer de mama y 9341 mujeres fallecieron por esta causa.

En Nicaragua, según el registro que se lleva en el HBCR, se registraron aproximadamente 340 casos nuevos de cáncer de mama en el 2017 y 407 de casos nuevos en el 2018, de estos el 18% son clasificados como CMTN.

6.1.2.- Factores de Riesgo

Según McPerson, citado por García (2018), los principales factores de riesgo asociados al cáncer de mama son:

- a) **Sexo femenino.** El cáncer de mama es 100 veces más frecuente en mujeres que en varones.

- b) **Edad.** La incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad, duplicándose cada diez años hasta la menopausia, a partir de la cual el ascenso de incidencia es más progresivo.
- c) **Edad de menarquia y menopausia.** La menarquia precoz y la menopausia tardía se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar cáncer. Las mujeres que presentan la menopausia después de los 55 años tienen el doble de riesgo de presentar cáncer de mama que las mujeres que la presentan antes de los 45 años de edad.
- d) **Edad del primer embarazo.** Tanto la nuliparidad como la edad tardía del primer embarazo se han asociado a mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida. El riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres que tienen su primer hijo después de los 30 años es el doble que en mujeres que tiene su primer embarazo antes de los 20 años de edad.
- e) **Historia familiar /Cáncer de mama hereditario.** 15-20% de los pacientes con carcinomas de mama presentan antecedentes familiares. Se estima que el 5-10% de los cánceres de mama son hereditarios.(Chen & Parmigiani, 2007).
- f) **Enfermedades proliferativas benignas de la mama** (ej: hiperplasia epitelial atípica severa, papilomas ductales, etc.).
- g) **Radioterapia previa sobre pared torácica.**
- h) **Sobrepeso.** Un meta-análisis evaluó la relación entre obesidad y cáncer de mama triple negativo, y encontró que las mujeres premenopáusicas obesas tenían un aumento significativo de riesgo de padecer este tipo de tumor.
- i) **Terapia hormonal sustitutiva.** La duración y el tipo de formulación hormonal parecen influir en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. La duración breve y el uso de combinaciones estrógeno-progestágeno no parecen aumentar el riesgo.

Cabe mencionar que, según Nafissi et al., (2018), existe una heterogeneidad significativa con respecto a la asociación del uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama triple negativo. Algunos estudios han demostrado que su uso aumenta el riesgo de cáncer de mama, aunque otros sugieren que el riesgo puede estar limitado a un uso reciente.

6.1.3.- Diagnóstico histológico del cáncer de mama

La mayoría de los tumores malignos de la mama se originan en células epiteliales y se denominan carcinomas (95%). Clásicamente el cáncer de mama se ha dividido en 18 subtipos histopatológicos entre los que destacan el carcinoma ductal sin características específicas (79%), el lobulillar (10%), el tubular (6%), el mucinoso (2%), el medular (2%), el papilar (1%) y el metaplásico (1%). (Hayes & Thor, 2002)

En función de su capacidad de invasión del estroma se clasifican en:

- Carcinomas intraductales o ductales in situ. Se caracterizan por la proliferación de células epiteliales malignas en el interior del sistema ductal de la mama, sin evidencia de invasión del estroma subyacente.
- Carcinomas infiltrantes. Las células tumorales atraviesan la membrana basal subyacente y, por tanto, tienen capacidad de invadir el estroma circundante y diseminarse a otros tejidos. Puede invadir los vasos sanguíneos, linfáticos regionales y a distancia. (Hoda et al., 2017)

El diagnóstico inicial del cáncer de mama se basa en la exploración física y las pruebas radiológicas, pero siempre debe ser confirmado mediante estudio histológico de la lesión. El diagnóstico histológico se basa en la biopsia de la tumoración que, siempre que sea posible, debe realizarse antes de iniciar el tratamiento. Las pruebas de imagen previas a la cirugía deben incluir la realización de ecografía de la axila, y estudio citológico o histológico de las adenopatías sospechosas, como parte de la estadificación prequirúrgica. El informe anatómico-patológico definitivo, realizado tras la extirpación de la pieza, debe incluir todos aquellos factores que van a influir en el tratamiento postquirúrgico (quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia).

Estos factores, en el caso del carcinoma infiltrante, incluyen:

- a) **Tipo histológico**
- b) **Tamaño tumoral.** Debe ser medido al menos en dos dimensiones y la dimensión mayor del componente invasivo será la usada para determinar el estadio tumoral.
- c) **Grado histológico**
- d) **Receptores hormonales.**
- e) **HER2**

6.1.4.- Estadificación del cáncer de mama

En todas las pacientes con cáncer de mama debería realizarse una estadificación clínica, previa a la decisión terapéutica, que ayudará a identificar a aquellas pacientes que van a precisar tratamiento local y/o sistémico. Tras la resección quirúrgica se podrá realizar una estadificación patológica.

La estadificación clínica se basa en la realización de las siguientes pruebas diagnósticas preoperatorias:

- **Estudio radiológico de la mama.**
- **Evaluación de la afectación axilar.**
- **Evaluación de diseminación a distancia**

El sistema de estadificación más utilizado es el TNM, que clasifica el cáncer de mama en cuatro estadios (I, II, III y IV), dependiendo de las distintas subcategorías del T (tumor primario), N (afectación ganglionar axilar) y de la presencia o no de metástasis a distancia (M).

6.1.5.- Clasificación molecular del cáncer de mama

El perfil de expresión genética y los avances en la biología molecular han permitido una nueva forma de clasificación del cáncer de mama, descrita desde el año 2001. Esto ha permitido identificar 5 subtipos de cáncer de mama reconocidos por su firma genética (Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, Basal-like y Claudin-low), así como un grupo de tumores denominados Normal-like. Estos subtipos muestran diferencias significativas en términos de incidencia, factores de riesgo, edad al diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento.

Así tenemos que:

- **Subtipos Luminales.** Son los subtipos más frecuentes y suponen la mayoría de los tumores con RE positivos. Típicamente expresan citoqueratinas 8 y 18. Se subclasifican en 2 tipos, que presentan importantes diferencias moleculares y pronósticas:
 - **Luminal A:** Suelen presentar elevada expresión de genes asociados con el RE, baja expresión de genes relacionados con el cluster HER2 y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Los tumores Luminal A son, en general, el subtipo de mejor pronóstico.

- **Luminal B:** Se asocian a una menor expresión, aunque presente, de genes asociados con el RE, expresión variable del cluster HER2 y elevada expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Presentan a peor pronóstico que los tumores Luminal A.
- **HER2-enriched.** Se caracteriza por la elevada expresión de HER2 y de clusters de genes de proliferación, así como la baja expresión de clusters de genes luminales y basales. Habitualmente son negativos para receptores hormonales.
- **Subtipo Basal.** Se caracteriza por la expresión del cluster basal, un grupo de genes que incluye el gen del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, HER1), citoqueratinas basales 5/6, c-Kit, el cluster de proliferación, y baja expresión de genes relacionados con los receptores hormonales y el receptor de HER2.
- **Subtipo Claudin-Low.** Supone hasta un 30% de los tumores triple negativos. Son tumores de alto grado, con mal pronóstico, y que habitualmente no expresan receptores hormonales ni HER2 (triple negativos), aunque hasta un 15-25% de ellos son positivos para receptores hormonales.

La tabla siguiente recoge los subtipos intrínsecos subrogados, recomendados por el panel de expertos de St. Gallen, para realizar clasificación pronóstica y ayudar en las decisiones terapéuticas, en los casos en los que no sea posible realizar el análisis molecular. (Coates, et al., 2015)

Subtipo intrínseco	Definición clínico - patológica
Luminal A	Luminal A like RE positivo HER2 negativo Ki 67 bajo* RP alto** Bajo riesgo en perfil molecular (si disponible)
Luminal B	Luminal B like (HER2 positivo) RE positivo, HER2 negativo y Ki 67 bajo o RP alto Alto riesgo en perfil molecular (si disponible) Luminal B like (HER negativo) RE positivo HER2 positivo, independiente de Ki 67 y RP
HER2	HER2 no luminal Expresión de HER2 Ausencia de expresión de RE y RP
Basal like	Triple negativo (ausencia de expresión de RE, RP y HER2)

* Los valores de Ki 67 deberían ser evaluados a la luz de los valores del laboratorio local: por ejemplo, si el laboratorio tiene un valor medio de Ki 67 en RE positivo de 20%, valores $\geq 30\%$, podrían considerarse claramente altos, y valores $< 10\%$ claramente bajos.

** Se sugiere un punto de corte para RP de 20%

Tabla 1. Subtipos intrínsecos subrogados basados en inmunohistoquímica

6.1.6.- Factores pronósticos y predictivos.

De acuerdo con Weidner et.al., citado por Baulies Caballero (2014), cuando la neoplasia se diagnostica, el 40% (aproximadamente) de los casos presentan afectación ganglionar, el 20 a 35% presentarán recidivas tumorales. Es por ello que, adquiere una gran importancia el estudio de las características que indicarán si el tumor se comportará de una forma agresiva o no, para así poder establecer una estrategia terapéutica adecuada.

Los **factores pronósticos** nos informan sobre la evolución de la enfermedad sin tratamiento. Esto tiene un importante valor a la hora de determinar qué pacientes presentan mayor riesgo de recaída tumoral y, por tanto, van a beneficiarse de un tratamiento adyuvante tras la cirugía. Los factores pronósticos son generalmente marcadores de proliferación, invasión y potencial de diseminación.

- a) **Afectación ganglionar.** Es el factor pronóstico independiente más importante en el cáncer de mama operado.
- b) **Tamaño tumoral.** El tamaño macroscópico del componente infiltrante del tumor es el único dato que se debe tener en cuenta para el estadiaje T del cáncer de mama. (Giuliano et al., 2018)
- c) **Tipo histológico.** Por sí sola la histología no define el pronóstico de las pacientes y depende del estadio al diagnóstico.

A continuación, se detalla la clasificación histológica según pronóstico:

- **Pronóstico excelente:** Carcinoma tubular, cribiforme, mucinoso, túbulo – lobulillar, metaplásico con componente tipo fibromatosis, y carcinoma adenoide quístico.
 - **Pronóstico bueno:** Carcinoma tubular mixto y carcinoma lobulillar clásico.
 - **Pronóstico intermedio:** Carcinoma medular y lobulillar variante.
 - **Pronóstico malo:** Carcinoma ductual infiltrante, lobulillar pleomórfico, micropapilar infiltrante y carcinoma inflamatorio. (Baulies Caballero, 2014).
- d) **Grado histológico.** El grado histológico en conjunto con el tipo histológico proporciona una mejor estimación del pronóstico
 - e) **Invasión vascular y linfática (IVL).**
 - f) **Edad.** La presencia de cáncer de mama en pacientes menores de 35 años se asocia a peor supervivencia.
 - g) **Marcadores de proliferación.** Aunque los valores altos o bajos de Ki-67 son útiles clínicamente, no está claro cuál es el punto de corte óptimo para tomar decisiones clínicas.

- h) **Receptores hormonales.** Los datos sugieren que la tasa anual de recaída durante los primeros 5 años es mayor para los tumores con receptores hormonales negativos en comparación con los tumores con receptores hormonales positivos.
- i) **Sobreexpresión/Amplificación de HER2.** Se asocia a peor pronóstico, tanto en pacientes con ganglios positivos como negativos.
- j) **Plataformas moleculares de expresión génica.** En la 13a Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de St. Gallen, se llegó al acuerdo que no era necesario realizar pruebas genéticas en cada paciente, porque los resultados obtenidos a nivel histopatológico eran comparables, siendo necesario el uso del diagnóstico molecular en aquellos casos de comportamiento atípico, definiéndose los siguientes subtipos: Luminal A (ER+ y / o PR+, Ki67 bajo y HER2), Luminal B (ER+ y/o PR+, Ki67 alto y/o HER2+), HER2 positivo (ER-, PR- y HER2+) y triple negativo (ER-, PR- HER2-). (Tapia et al. (2019)

Los **factores predictivos** aportan información sobre la posibilidad de respuesta a una determinada terapia. Los únicos marcadores predictivos bien establecidos en cáncer de mama precoz hasta el momento son la expresión de receptor estrogénico (se asocia a respuesta a terapia hormonal) y la expresión de HER2 (se asocia a beneficio de terapias antiHER2).

6.1.7.- Tratamiento del cáncer de mama

En general, las pacientes con estadios precoces son tratadas con resección del tumor primario (tumorectomía o mastectomía) y de los ganglios linfáticos (biopsia selectiva de ganglio centinela ± linfadenectomía axilar), seguida o no de radioterapia complementaria. Una vez completado el tratamiento quirúrgico, se valorará la necesidad de tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia y/o quimioterapia) en función los hallazgos anatómo-patológicos en la pieza quirúrgica. (García, 2018)

Según EBCTCG et al., (2012) se observa una reducción significativa del riesgo de recaída y muerte para pacientes que recibían quimioterapia basada en antraciclinas frente a las que no recibían quimioterapia adyuvante.

Así mismo, el meta-análisis mostraba que la incorporación de taxanos (Paclitaxel o Docetaxel) a esquemas con antraciclinas, se asocia a una reducción significativo del riesgo de recaída y muerte frente a esquemas que sólo utilizan antraciclinas

En la tabla siguiente se muestra varios esquemas de quimioterapia, que combinan ambos fármacos y son recomendados por las guías internacionales para el tratamiento adyuvante. (García, 2018)

AC (4 ciclos) → Paclitaxel semanal (12 semanas)	- Adriamicina: 60 mg/m ² día 1, cada 21 días. - Ciclofosfamida: 600 mg/m ² día 1, cada 21 días. ↓ - Paclitaxel: 80 mg/m ² /semana.
AC dosis densas (4 ciclos) → Paclitaxel semanal (12 semanas):	- Adriamicina: 60 mg/m ² día 1, cada 14 días. - Ciclofosfamida: 600 mg/m ² día 1, cada 14 días. ↓ - Paclitaxel: 80 mg/m ² /semana.
AC (4 ciclos) → Docetaxel (4 ciclos):	- Adriamicina: 60 mg/m ² día 1, cada 21 días. - Ciclofosfamida: 600 mg/m ² día 1, cada 21 días. ↓ - Docetaxel 100 mg/m ² día 1 cada 21 días.
TAC (6 ciclos):	- Adriamicina: 50 mg/m ² día 1, cada 21 días. - Ciclofosfamida: 500 mg/m ² día 1, cada 21 días. - Docetaxel: 75 mg/m ² día 1, cada 21 días.
FEC (3 ciclos) → Docetaxel (3 ciclos):	- Epirubicina: 100 mg/m ² día 1, cada 21 días. - Ciclofosfamida: 500 mg/m ² día 1, cada 21 días. - 5 FU: 500 mg/m ² día 1, cada 21 días. ↓ - Docetaxel 100 mg/m ² día, cada 21 días.
FEC (4 ciclos) → Paclitaxel (8 semanas):	- Epirubicina: 90 mg/m ² día 1, cada 21 días. - Ciclofosfamida: 500 mg/m ² día 1, cada 21 días. - 5 FU: 500 mg/m ² día 1, cada 21 días. ↓ - Paclitaxel: 100 mg/m ² /semana (8 semanas).

Tabla 2. Esquema de quimioterapia adyuvante con antraciclinas y taxanos

Es válido mencionar que, la quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) se realiza con intención de reducir el tamaño tumoral y poder reseca tumores localmente avanzados irresecables. Esta se ha convertido en un tratamiento habitual en pacientes con tumores operables.

También es oportuno referir que, la quimioterapia se asocia a elevadas tasas de respuesta, incluso de respuesta completa patológica (RCp), definiendo a esta última como la ausencia de tumor residual infiltrante en la mama y en la axila, tras la quimioterapia neoadyuvante.

Recientemente se ha postulado que mujeres con carcinoma de mama en estadios iniciales HER2 positivo o triple negativo, que van a recibir quimioterapia adyuvante por dicha histología, se beneficiarían de recibir dicho tratamiento en el escenario neoadyuvante debido a la elevada tasa de RCp observada en estos subtipos.

Muchos autores consideran que la quimioterapia preoperatoria debería ser el tratamiento de elección en carcinoma de mama estadio II-III e histología triple negativa o HER2 positiva.(Prowell & Pazdur, 2012).

6.1.8 Recurrencia y sobrevida del Cáncer de Mama

Se define a la recurrencia local (RL) como la reaparición del cáncer ya sea en la mama operada, en la cicatriz quirúrgica o en la piel que recubre la parrilla costal después de realizada la mastectomía. Posterior al tratamiento conservador de la mama, se define como la reaparición del cáncer en la mama homolateral, ya sea en el parénquima o en la piel. Cuando se presenta posterior a una mastectomía, se define como la reaparición del cáncer en la pared torácica homolateral, incluida la piel (2).(Rodríguez et al., 2016)

Las recurrencias locales se clasifican como: 1. Recidivas verdaderas, las que aparecen en el lecho tumoral primario o en el volumen sobreimpresionado de la mama pre tratada. 2. Fracasos marginales: los que se encuentran cerca de este volumen. 3. Cualquier otra localización. También se clasifican según si representan una verdadera recurrencia del carcinoma tratado previamente o la aparición de un nuevo cáncer de mama primario.(Harris et al., 2010)

De acuerdo con Rodríguez et al., (2016), la aparición de una RL del cáncer de mama es considerada como un factor pronóstico adverso y disminuye el índice de supervivencia en las pacientes. Los principales factores de riesgo para desarrollar una RL son la biología del tumor y su tamaño, sin embargo, otros factores asociados son: el estado axilar, el grado histológico tumoral, ausencia de receptores de estrógeno y pacientes jóvenes. (Carey et al., 2006) .

Estos mismos autores mencionan que, la identificación de los subtipos biológicos nos ha proporcionado un mejor entendimiento sobre la heterogeneidad del tumor y una nueva clasificación de la enfermedad. Estos subtipos moleculares se han relacionado con distintos índices de supervivencia y han probado ser un fuerte predictor de recaída local y a distancia, lo cual ha sido confirmado por distintos grupos de investigación. Los subtipos Her2neu y los basales (CMTN) están relacionados con un peor pronóstico mientras los Luminales con alta expresión de receptores de estrógenos se asocian a un mejor pronóstico.

6.2.- Carcinoma de mama triple negativo

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una enfermedad heterogénea que se define por la ausencia de expresión de receptores de estrógeno y progesterona, así como la ausencia de sobreexpresión/amplificación de HER2.

El CMTN, que es un concepto anatómico-patológico, supone alrededor del 15%-20% de todos los carcinomas infiltrantes de mama. Cabe mencionar que el subtipo basal no es sinónimo del cáncer de mama triple negativo ya que este último es un término basado en la expresión de receptores, en cambio el tipo basal es definido usando microarreglos de DNA. Sin embargo, se ha comprobado que dentro del grupo de CMTN pueden identificarse todos los subtipos moleculares, aunque la gran mayoría (75%-80%) corresponde a tumores Basal like.

Como podemos observar, el CMTN es un concepto dentro de la oncología que surge cuando se reconocen los diferentes perfiles genéticos del cáncer de mama. Luego de la identificación del subtipo basal del cáncer de mama - denominado así porque su perfil de expresión genético es similar al de células basales - se observó, durante la evaluación con paneles de inmunohistoquímica, que un grupo de ellos, además, se caracterizaba por la ausencia de expresión de los receptores de estrógeno (<1%), de progesterona(<1%) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (0 a 2+ en inmunohistoquímica y negativo por la técnica de FISH) (Zaharia & Gómez, 2013).

Por lo anterior, se requiere de la triple negatividad de estos marcadores para poder identificar esta enfermedad. Sin embargo, debido a que la realización de perfiles genéticos no es una práctica estándar para el diagnóstico convencional del cáncer de mama, se dificulta la apropiada identificación. Cabe mencionar que, representan aproximadamente un 12 a 17% de los cánceres diagnosticados. Estos cánceres tienden a ser más agresivos.

A menudo se diagnostican en pacientes jóvenes como cánceres de intervalo, pueden llegar a ser de gran tamaño y presentar metástasis axilares al momento del diagnóstico. No pueden ser tratados con terapia endocrina o terapia dirigida al HER2 (Trastuzumab) y su pronóstico es peor que los cánceres mamarios de otro tipo; existiendo una mayor probabilidad de recurrencia a distancia y de muerte, especialmente en los primeros 5 años. (Horvath et al., 2012)

De acuerdo a Tang P, citado por Hernández P, (2013), en los últimos años, el CMTN ha despertado gran interés debido a que muestra resistencia a las diversas modalidades de tratamiento como son la terapia hormonal y terapias blanco, quedando sólo disponible la quimioterapia citotóxica sistémica como principal tratamiento.

El CMTN se caracteriza por tener patrones epidemiológicos de alta incidencia en poblaciones afroamericanas y latinas, en mujeres premenopáusicas (menores de 50 años) y de bajo estatus

socioeconómico y de menor incidencia en población caucásica y constituye un problema de salud pública por su elevada morbilidad y mortalidad.

La presentación del CMTN es tardía como cánceres de intervalo, de gran tamaño, con una media de 3.7cm (rango de 1-13cm), con mayor tasa de afección ganglionar y a distancia al compararlo con los otros subtipos. Generalmente son poco diferenciados, con grado histológico e índice mitótico elevado. (Carey et al., 2006)

Es de mencionar que, algunos estudios han demostrado un patrón de metástasis a distancia con una alta frecuencia de afección a médula espinal, meninges, cerebro, hígado y pulmón (Rakhas et al., 2007)

En su estudio Hernández P, (2013), señala que existen pocos reportes sobre las características radiológicas de este subtipo y que los hallazgos típicos de malignidad pueden estar ausentes, por lo que es necesario el empleo de modalidades de imagen distintas y complementarias para lograr un diagnóstico precoz y certero.

6.2.1.- Características radiológicas del cáncer de mama triple negativo

En la bibliografía hay pocos artículos en los que se describan las características de imagen de los cánceres de mama triple negativo; pero, a pesar de ello, se ha observado una serie de hallazgos radiológicos característicos de este subtipo de tumores, que por otro lado se presentan clínicamente en la mayoría de los casos como masas palpables, con afectación ganglionar axilar en un 36-90% de las pacientes, según las series

De acuerdo con Aguilar et al., (2014), para la tipificación del CMTP, el estudio inmunohistoquímico juega un rol fundamental. Este tipo de cáncer se caracteriza por no expresar receptores hormonales de estrógeno, progesterona y del receptor HER2, además está asociado con un nivel de expresión mayor del 14% del marcador Ki67.(Zaharia & Gómez, 2013), (Horvath et al., 2012), (Hernández P, 2013)

Los autores citados anteriormente también señalan que, el CMTN tiene algunas características epidemiológicas diferentes al cáncer de mama dependiente de hormonas; por ejemplo, en cuanto a factores de riesgo, no tiene relación con la obesidad, el tabaco, ni con el alcohol, o con la nuliparidad, considerándose a la gestación como factor de riesgo. Además, se advierte en diferentes estudios que se presenta en pacientes más jóvenes que aquellas con otros tipos de cáncer de mama, siendo el rango de edad más frecuente entre los 40 y los 60 años.

Otra de las características clínicas importante es que la mayoría de pacientes acude a consulta por nódulo, o masa palpable. Los reportes mencionan que más del 70% de las lesiones son clínicamente palpables, es decir, son mayores a 2 cm. El tamaño de los nódulos en

aproximadamente el 50% de los casos, se encuentra entre los 2-5 cm, y en el 26% es mayor a 5 cm.(Aguilar et al., 2014)

Basados en los estudios de Schradning y Foulkes, Aguilar et al., (2014, p.46) menciona que el CMTP

“se presenta generalmente en patrones de densidad mamaria ACR 3(c) y ACR 4(d), siendo su forma de presentación mamográfica más frecuente, como un carcinoma de intervalo de rápido crecimiento, cuya lesión predominante es la de un nódulo o masa de reciente aparición, incrementada de densidad, de contornos indistintos y poco definidos en aproximadamente el 73% de los casos, necesitando muchas de las veces, realizar estudios complementarios de compresión focal o de tomosíntesis 3D para valorar sus contornos y poder delimitar adecuadamente la lesión. Otras de las formas de presentación, son asimetrías focales o globales en aproximadamente un 10% y muy rara vez como distorsión de la arquitectura”.

Es conveniente mencionar que es muy rara su asociación con las microcalcificaciones, la explicación sugerida para este fenómeno es que la fase invasora se sobrepone a la fase in situ. Por otro lado, hasta un 35% de los casos se presentan como carcinoma oculto, encontrándose por encima del promedio reportado para otros subtipos de cáncer de mama, que presentan una frecuencia de 7% a 10%, de allí que la clínica juega un rol importante en la identificación de estas lesiones, sobre todo, cuando son de tamaño pequeño.(Rakhas et al., 2007)

Hernández P. (2013), en su estudio sobre CMTP, exterioriza que la ecografía mamaria juega un rol fundamental tanto en el diagnóstico precoz de esta enfermedad, como también en su pronóstico y seguimiento, ya que permite evaluar sus características internas y externas, así como sus dimensiones y la afectación ganglionar presente hasta en un 45% de los casos.

No obstante, según Sentís Crivellé & Tortajada Giménez (2012), en alrededor del 7-21% de los casos, este subtipo de tumores no se visualiza en la ecografía. El 86% se presenta como masas, con márgenes bien definidos entre el 21 y el 57% de los casos, hipoecoicas o marcadamente hipoecoicas, y es menos probable observar sombra posterior que en otros subtipos tumorales. Dados los hallazgos ecográficos descritos, pueden confundirse con lesiones benignas, de forma similar a lo que ocurre con otros subtipos de tumores de alto grado y en cánceres de mama hereditarios, por lo que en pacientes de alto riesgo debe siempre realizarse un estudio histológico de la lesión, a pesar de su apariencia de benignidad.

Siguiendo la misma idea, Horvath et al., (2012) manifiesta que, al realizar la ecografía mamaria esta enfermedad se presenta generalmente como un nódulo o una masa sólida ovalada o redondeada y rara vez irregular con el posterior y no se asocia a la presencia de microcalcificaciones, características muchas de ellas de benignidad, y que pueden dar lugar a confusión y a no realizar el diagnóstico correcto, haciendo diagnóstico diferencial con lesiones benignas como el fibroadenoma atípico, tumor phyllodes, u otras veces, por su

sangrado interno o necrosis, con quistes complejos y rara vez, con patologías inflamatorias como la mastitis.

Asimismo, al estudio doppler, estas lesiones muestran poca vasculatura intralesional central, pero con vasos aferentes y periféricos, de allí que es importante reconocer y tener en mente sus características ecográficas para no dejar de diagnosticarla correctamente y sugerir su estudio histológico percutáneo.

Por otro lado, el estudio de resonancia magnética (RM) tiene una sensibilidad de hasta el 100%, con una especificidad entre el 77% al 97%, muy superior comparado con otros subtipos de cáncer de mama, pero al ser un examen costoso y poco accesible a los servicios de salud, generalmente no se utiliza en el diagnóstico precoz, sino que sirve de apoyo en los casos de duda o sospecha, así como también para valorar la extensión de la enfermedad, multifocalidad, multicentricidad, o valorar la respuesta al tratamiento neoadyuvante. (Aguilar et al., 2014)

Su forma de presentación es, en la mayoría de los casos, como un nódulo o masa altamente captadora de la sustancia de contraste, a veces con zona de necrosis interna y con captación periférica en forma de anillo, presentando la característica curva tipo III o wash out, propia de las enfermedades neoplásicas.

Sentís C. (2012) concluye que, a pesar del escaso número de estudios publicados sobre los hallazgos de imagen en los cánceres de mama triple negativo, en ellos se describe que este subtipo tumoral puede no visualizarse en la mamografía y en la ecografía, donde además frecuentemente se presenta con hallazgos indicativos de benignidad y puede existir enfermedad multifocal o multicéntrica oculta, mientras que todas las lesiones se visualizan en la RM con hallazgos asociados a malignidad. La RM puede ser la técnica de imagen más precisa en el diagnóstico de los cánceres triple negativo, ya que permite observar hallazgos indicativos de malignidad que no se identifican con los estudios de imagen convencionales.

La RM ha demostrado ser el método más efectivo en el seguimiento del tratamiento neoadyuvante también en este subtipo de tumores, donde el porcentaje de respuesta completa a la quimioterapia primaria en que se incluyen antraciclinas y taxanos es mayor que en otros fenotipos tumorales, con una alta correlación con la patología/ anatomía patológica, tanto en la valoración de la respuesta completa, como en la del tamaño del tumor residual en los casos de respuesta parcial, lo que va a permitir una mejor planificación de la cirugía posterior.

6.2.2 Historia Natural y comportamiento clínico del CMTN.

Las pacientes con CMTN presentan mayor riesgo de recaída, tanto local como a distancia, y las metástasis suelen ocurrir más frecuentemente a nivel visceral que a nivel óseo, a diferencia de otros subtipos histológicos, siendo el pulmón y el sistema nervioso central la primera localización de metástasis en pacientes con tumores triple negativos, mientras que en tumores HER2 positivos la localización más frecuente fue el hígado y en tumores RE positivos fue el hueso.

Los CMTN son generalmente tumores de alto grado y el subtipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante. Otros tipos histológicos poco frecuentes, como el carcinoma medular o el carcinoma metaplásico, suelen ser también triple negativos.

El 85% de los CMTN por inmunohistoquímica son de tipo basal o basaloide; los carcinomas de tipo basaloide son triple negativo, pero no todos los triples negativos son de tipo basaloide. Los carcinomas de tipo basaloide presentan receptores de estrógeno, progesterona y HER2 negativos, además de tener tinción positiva para citoqueratinas mioepiteliales o de células basales CK 5/6 y 17. Se asume que estos tumores nacen de la capa externa o basal de los ductos de la mama (células mioepiteliales), de ahí su nombre. (Quirós-Alpizar, Jiménez-Rodríguez, Jiménez-Montero, & Monge-Viquez, 2010)

El CMTN tiende a aparecer en mujeres más jóvenes y tiene un curso clínico agresivo, siendo el tumor de mama de peor pronóstico. Varios estudios han demostrado que la tasa de recaída a distancia es significativamente mayor en el grupo con tumor triple negativos así como la probabilidad de muerte a 5 años.

La mayoría de las recaídas ocurren en los tres primeros años desde el diagnóstico y las pacientes que no recaen en estos primeros años muestran un pronóstico similar a las que tienen tumores RE positivos.

A pesar de que varios estudios han demostrado el valor pronóstico de la presencia del TILs, en pacientes con CMTN tratado con quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas, las guías clínicas y los grupos de expertos no recomiendan usarlos como base para la toma de decisiones.

6.2.2.- Tratamiento del cáncer triple negativo

Según Cisternas (2019), el CMTP, al carecer de receptores hormonales y her2, no presentan, al menos actualmente, una terapia dirigida. Su biología es, además, de naturaleza agresiva y, por más que respondan mejor que los otros subtipos a los tratamientos con quimioterapia, el pronóstico continúa siendo pobre: tienen menores intervalos de supervivencia libre y enfermedad metastásica altamente agresiva.

Citando a Burstein M, et.al, esta misma autora señala que, en lo que respecta al tratamiento quirúrgico, quizás se podría plantear como tratamiento radical por la agresividad y el pronóstico desfavorable que presenta este tipo de tumores. Sin embargo, en varios estudios, en donde se evalúa la tasa de recurrencias loco-regionales cuando se opta por un tratamiento conservador, se ha observado que no hay diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia entre los distintos subtipos tumorales (Luminales, HER2 y CMTN).

Pronóstico

A pesar de conocer que, el CMTP presenta el peor pronóstico, no solo por la falta de disponibilidad de tratamiento dirigido – a diferencia de los otros subtipos– sino también por su biología intrínseca, se opta por realizar un tratamiento conservador siempre y cuando cumpla los requisitos necesarios, como en cualquier otro subtipo tumoral.

Varios autores indican que, las pacientes con tumores triple negativos tendieron a diagnosticarse ante la presencia de síntomas (más del 66%), especialmente con tumor palpable y de mayor tamaño, a diferencia de los otros subtipos que se diagnosticaron en contexto de screening mamográfico. A su vez, presentaron menor tasa de infiltración linfovascular y componente intraductal extensivo comparado con los tumores HER2.

Al contrario de lo que uno imaginaría, la tasa de compromiso axilar al momento del diagnóstico fue menor en los tumores triple negativos en comparación con los tumores luminales, siendo los tumores her2 los que mayor compromiso axilar presentaron. Con respecto a la sobrevida, los tumores triple negativos presentaron menor sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) que los tumores luminales, persistiendo luego de ajustar a variables como edad, estadio, tipo de quimioterapia, etnia, tamaño tumoral, grado histológico y compromiso axilar.

Se observó, a su vez, un dramático aumento en el riesgo de muerte en los primeros 2 años de las pacientes con tumores triple negativos.

Otros factores que se han estudiado como pronósticos y predictivos son, entre otros, la Infiltración Linfocitaria Tumoral (TILs), la expresión de receptores de andrógeno (refiriéndose al subtipo LAR) y la expresión de la proteína P53. La Infiltración Linfocitaria Tumoral fue valorada por varios estudios randomizados que confirmaron que la misma se encuentra con mayor frecuencia en tumores de alto índice de proliferación, como son los tumores HER2 y CMTP, y que su presencia al diagnóstico se asocia con beneficios sobre la SLE y SG luego del tratamiento adyuvante convencional.

La Sociedad Argentina de Mastología ha publicado recientemente un estudio que analiza los TILs, los receptores de andrógeno y la mutación del P53 como posibles factores pronósticos y predictivos del CMTP. En el consenso de St Gallen de 2017, solo el 29% de los expertos

sostuvo que se debería realizar la determinación de TILs en tumores HER2 y CMTN y estadios tempranos. (Cisternas, 2019)

Tratamiento sistémico adyuvante

El uso de quimioterapia adyuvante se recomienda en todas las mujeres con CMTN y tamaño tumoral $\geq 0,5$ cm o ganglios positivos (independiente del tamaño tumoral) (NCC, 2019).

En concordancia con Gnant M. , et. al, citado por Cisternas, (2019, p.9)

La elección entre indicar o no quimioterapia y del tipo a utilizar se basa en las características de cada paciente y tumor en particular. Como bien conocemos, se deben tener en cuenta la presencia o no de comorbilidades, la edad, los efectos adversos esperables de cada droga y su efecto sobre la calidad de vida y morbilidad de la paciente. Preferentemente, el tratamiento debe iniciarse dentro de las 2 a 6 semanas de la cirugía, ya que se ha visto que su eficacia decrece pasadas las 12 semanas.

La ausencia de expresión de receptores hormonales y HER2 hace que estas pacientes no se beneficien de tratamiento hormonal ni de terapias antiHER2.

En el momento actual no existe ninguna terapia específica para este tipo de tumores, Según el consenso de St Gallen de 2015, el tratamiento adyuvante se basa en el uso de quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos, al igual que el resto de carcinomas de mama con alto riesgo de recaída.

Para aquellas pacientes que no hayan recibido tratamiento neoadyuvante, las guías de la ESMO recomiendan realizar tratamiento adyuvante (excepto casos particulares con ciertos subtipos histológicos, a saber: secretor juvenil, apocrino o adenoide quístico). Sin embargo, existen controversias en el caso de aquellas pacientes que se presentan con tumores pequeños ($<0,5$ cm) y sin compromiso axilar en donde la decisión deberá ser individualizada. (Jackisch et al., 2015)

Tratamiento quimioterápico

La quimioterapia preoperatoria en CMTN se asocia a elevadas tasa de Respuesta patológica completa (RCp). Sin embargo, las pacientes que no alcanzan RCp tienen un alto riesgo de recaída tumoral precoz y un pobre pronóstico.

Varios estudios recientes y meta-análisis muestran una mayor supervivencia en aquellas pacientes en los que la quimioterapia neoadyuvante consigue erradicar por completo el tumor.

De igual forma otros estudios realizados en CMTN, tanto en enfermedad avanzada como en estadios iniciales, sugieren un beneficio del uso de sales de platino en esta subpoblación de

pacientes. BRCA1 y BRCA2 son genes supresores, que participan directamente en la reparación de las roturas de la doble cadena de ADN mediada por recombinación homóloga.

Según Sharma et al. (2017), existe la posibilidad de evitar la toxicidad asociada a antraciclinas en esta población, usando un esquema de quimioterapia basado en la combinación de carboplatino con docetaxel.

En el mismo sentido, la literatura relata que se están efectuando estudio con el fin de evaluar el verdadero impacto en supervivencia de añadir sales de platino a la quimioterapia adyuvante / neoadyuvante en pacientes con CMTN, así como conocer la dosis y secuencia óptima de tratamiento.

Quirós-Alpízar et al.(2010), en su estudio señala que, como esta entidad es resistente a los tratamientos hormonales y otros tratamientos dirigidos, debido a que no expresa las proteínas claves para el funcionamiento de estos tratamientos, y además, que una neoplasia sea positiva para receptores de estrógenos predice que esta responderá a la terapia endocrinológica con antiestrogénicos como tamoxifeno o a la supresión ovárica. De la misma manera, si es positivo para HER2, resulta elegible para tratamiento con medicamentos específicos y dirigidos como anticuerpos monoclonales (trastuzumab) contra el HER2.

A pesar de la gran cantidad y diversidad de estudios, aún no se encuentra totalmente establecido el tratamiento estándar neoadyuvante. Quedan pendientes interrogantes como el rol de los platinos, la quimioterapia de base óptima y los beneficios del tratamiento luego de la cirugía.

Teniendo en cuenta que actualmente las terapias de base más utilizadas para la quimioterapia neoadyuvante son AC+taxanos o CMF, a continuación, se abordarán aquellas drogas que se encuentran principalmente en estudio o en sus inicios de aplicabilidad.

Platinos y bevacizumab

Los tumores asociados a mutación del BRCA 1/2 difieren de los cánceres no hereditarios en cuanto al grado tumoral, apariencia histológica y presencia de otras mutaciones somáticas que puedan estar asociadas. El 80% de los cánceres de mama relacionados con mutación del BRCA son CMTP, y, a su vez, el 20% de los tumores CMTP se asocian a mutación del BRCA.

Debido a la presencia de déficit en la reparación celular, comenzaron a estudiarse tratamientos con drogas citotóxicas, como son los platinos, concluyendo que, las terapias neoadyuvantes en pacientes con mutación del BRCA tenían mayor tasa de RPC cuando recibían AC o platinos. Aproximadamente un tercio de las pacientes con CMTP logran una RPC con el tratamiento neoadyuvante estándar.

Si bien en estos estudios se han visto mayores tasas de RPC con la utilización de carboplatino y bevacizumab agregados al tratamiento de base en CMTP, no se conocen todavía sus impactos sobre la SLE y la SG, por lo que no se recomiendan aún de rutina en la práctica clínica, más allá, obviamente, de sus efectos adversos esperados (trombocitopenia y neutropenia Grado 3 con el carboplatino y mayores eventos de HTA, tromboembolismos, infecciones, sangrados y complicaciones postoperatorias con el bevacizumab). Se deberían estudiar dichas terapias en grupos de pacientes más definidos, estratificarlos por grupos de riesgo, analizar si los platinos deberían administrarse como monoterapia o combinados con AC, su dosis de administración e intervalos, etcétera.

Tratamiento neoadyuvante-enfermedad residual

Por el momento, no se ha establecido ningún tipo de tratamiento quimioterápico adyuvante para pacientes que hayan tenido enfermedad residual luego de la neoadyuvancia (estándar de cuidado: a partir de febrero de 2018, las guías de la ESMO no indican tratamiento quimioterápico adyuvante ante enfermedad residual luego del tratamiento neoadyuvante).

Tratamiento de la enfermedad metastásica

La decisión adecuada para el tratamiento del CMTP metastásico es la que se toma luego de discusiones entre el oncólogo y la individualización de cada paciente en particular: presencia o no de comorbilidades, edad, preferencia del paciente, extensión y sitios donde se encuentre la enfermedad, tasa de progresión, entre otros.

El tratamiento estándar es la utilización de un único agente secuencial o la combinación de varios. Existe evidencia de que la utilización de la quimioterapia combinada es de mayor efectividad en aquellas pacientes con tumores de alto riesgo y de rápido crecimiento, sobre todo ante disfunción orgánica.

El estándar de primera línea lo forman las antraciclinas con taxanos. La utilización de las antraciclinas como monoterapia ha demostrado una tasa de respuesta del más del 40% con una SLE de aproximadamente 7,5 meses. Cuando se la utiliza en combinación con ciclofosfamida y 5-fluorouracilo, las tasas de respuesta aumentan a un 50% con tiempo medio de progresión de 9,2 meses aproximadamente.

Los taxanos tuvieron una tasa de respuesta del 42% y tiempo libre de progresión de 9 meses con el esquema semanal.

Otras terapias

La elevada inestabilidad genómica y carga mutacional que presentan los CMTN hace que estos tumores tengan mayor inclinación a formar neoantígenos y, por tanto, se puedan beneficiar del uso de inmunoterapia. Los resultados prometedores observados en enfermedad

avanzada con el uso de inmunoterapia avalan la puesta en marcha de estudios en estadios más iniciales.

Otras estrategias terapéuticas han demostrado beneficio en mujeres con CMTN y enfermedad avanzada, como es el caso de la terapia antiandrogénica anticuerpos anti-Trop-2, los anticuerpos dirigidos contra la glicoproteína no metastásica B (gpNMB) y las terapias dirigidas a la inhibición de la vía PI3K/AKT/mTOR. (García, 2018)

6.2.3 Supervivencia de las pacientes y manejo paliativo.

La tasa de supervivencia a 5 años de las mujeres con cáncer de mama metastásico es del 27 %. Es importante recordar que el cáncer de mama puede tratarse en cualquier estadio. Los tratamientos del cáncer de mama metastásico están mejorando continuamente y se ha demostrado que ayudan a las personas con cáncer de mama metastásico a vivir más años con una mejor calidad de vida.

El cáncer y su tratamiento producen síntomas y efectos secundarios físicos, así como efectos emocionales, sociales y económicos. El manejo de estos efectos se denomina cuidados paliativos o atención médica de apoyo.

La atención paliativa se centra en mejorar cómo se siente durante el tratamiento a través del manejo de los síntomas y el apoyo a los pacientes y sus familias con otras necesidades no médicas. Cualquier persona, independientemente de la edad o del tipo y estadio de cáncer, puede recibir este tipo de atención.

Los tratamientos paliativos varían ampliamente y, con frecuencia, incluyen medicamentos, cambios nutricionales, técnicas de relajación, apoyo emocional y espiritual, y otras terapias. Usted también puede recibir tratamientos paliativos similares a los utilizados para manejar el cáncer, como quimioterapia, cirugía o radioterapia.

Las siguientes opciones pueden usarse para manejar los síntomas y los efectos secundarios del cáncer de mama metastásico:

- **Fármacos modificadores de huesos:**

La American Society of Clinical Oncology recomienda fármacos modificadores de huesos para personas con cáncer de mama cuando los estudios por imágenes muestran que existe metástasis en el hueso.

Los bifosfonatos, tales como el ácido zoledrónico (Reclast, Zometa) y el pamidronato (Aredia), bloquean las células que disuelven los huesos, llamadas osteoclastos. El ácido zoledrónico se administra por vía i.v. durante, al menos, 15 minutos cada 3 a 4 semanas o cada 12 semanas. El pamidronato se administra por vía i.v. cada 3 a 4 semanas durante, al menos, 2 horas.

- **Factores de crecimiento de glóbulos blancos.**

Los factores de crecimiento de los glóbulos blancos son proteínas que ayudan al cuerpo a producir glóbulos blancos. También se llaman hematopoyéticas, lo cual significa que son factores estimuladores de colonias (Colony-Stimulating Factors, CSF) y formadores de sangre. En Nicaragua contamos con Filgrastim, se utiliza 300ug/ 3 días a la semana.

Quimioterapia sistémica para pacientes con cáncer de mama con metástasis a pulmón u otras vísceras: Capecitabine, la dosis habitual es de 1250 mg/m² (ASC) dos veces al día.

Cuando la metástasis del cáncer de mamas es al SNC, se prefiere la Radioterapia externa.

VII.- Hipótesis de investigación

El comportamiento clínico de las pacientes con cáncer de mamá triple negativo podría ser peor que el cáncer de mamá en general, teniendo recurrencias más tempranas. HBCR. 2017 – 2018.

VIII.- Diseño metodológico

8.1 Tipo de estudio

De acuerdo con el método de investigación el presente estudio es observacional y según el nivel inicial de profundidad del conocimiento es descriptivo (Piura, 2006).

De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retrospectivo, por el período y secuencia del estudio es transversal y según el análisis y alcance de los resultados el estudio es correlacional y analítico (Canales, Alvarado y Pineda, 1996).

El estudio es analítico, transversal y retrospectivo, pues se trata de un estudio cuya finalidad es determinar el comportamiento clínico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo que asistieron a la consulta externa del HBCR, además se basa en la recolección y análisis de la información, en un momento único y específico. Igualmente, este estudio no es controlado por la investigadora, ya que ésta solamente se limita identificar el estadio clínico y las características anatomopatológicas de pacientes con CMTP, revisar el esquema de tratamiento y seguimiento brindado y describir el estado actual de las pacientes.

En el ámbito clínico – quirúrgico, la presente investigación es un estudio de casos, el cual se fundamenta en la aplicación del enfoque mixto, promueve la integración completa, es de carácter explicativo y se orienta por una generalización analítica o naturista para construir y probar teorías. (Hernández et al., 2014)

8.2 Área de estudio

El área de estudio de la presente investigación se centró en las pacientes que asistieron a la consulta externa de oncología del HBCR en el período enero 2017- diciembre 2018.

La presente investigación se realizó en el Hospital Bertha Calderón, ubicado en Managua, capital de la república de Nicaragua.

Es de mencionar que el hospital Bertha Calderón es el centro nacional de referencia de Cáncer Ginecológico en Nicaragua. Fundado en 1980. Dicho hospital fue creado para asegurar servicios de salud de alta calidad relacionados con la salud reproductiva de las mujeres. Cuenta con especialidades en las áreas de oncología, ginecología, obstetricia y neonatología.

8.3 Universo y muestra

Para el desarrollo de la investigación y por sus características particulares, la población objeto de estudio fue definida por 747 pacientes que fueron atendidas en el Hospital Bertha Calderón con diagnóstico de cáncer de mama durante el periodo de enero 2017 a diciembre 2018,

El tamaño de la muestra en el presente estudio se corresponde con el Muestreo No Probabilístico, que incluyó aquellas pacientes (124) con diagnóstico de cáncer de mama subtipo molecular triple negativo, que cumplieron los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico histológico de cáncer mama triple negativo demostrado con técnica de inmunohistoquímica
- Sin discriminación del laboratorio
- Independiente de la estadificación
- Expediente clínico completo.

Criterios de exclusión

- Paciente sin confirmación histológica para cáncer mama
- Sin resultado de inmunohistoquímica que compruebe triple negativo
- Pacientes con seguimiento terapéutico fuera del HBCR
- Expediente clínico incompleto para la investigación.

8.4 Operacionalización de variables (MOVI)

Objetivo	Variable Conceptual	Subvariables/ Dimensiones	Variable Operativa o Indicador	Técnicas de Recolección de Datos	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
Objetivo 1: Describir las características sociodemográficas y reproductivas de las pacientes	Características sociodemográficas	Edad	Números de años cumplidos por la persona al momento del estudio.	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa Discreta	<ul style="list-style-type: none"> • <20 años • 21-30 años • 31-40 años • 41-50 años • 51-60 años • >60años
		Procedencia: Comunidad Municipio Departamento	Lugar donde reside.	Ficha de recolección de datos	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Urbano • Rural
		Valoración por primera vez	Fecha en que es atendida por el médico	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Fecha
		Valoración por oncología primera vez	Fecha en que es atendida por el médico especialista en oncología	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Fecha
		Visitas al médico	Número de veces que asiste a consulta médica en un año	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> • Número
		Grado académico	Ultimo nivel de estudio alcanzado.	Ficha de recolección de datos	Cualitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Ilustrada • Primaria • Bachiller • Superior
	Datos Gineco obstétricos	Menarca	Edad de la primera menstruación	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> • Número
		IVSA	Edad de la primera relación sexual	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> • Número

Objetivo	Variable Conceptual	Subvariables/ Dimensiones	Variable Operativa o Indicador	Técnicas de Recolección de Datos	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
		Número de compañeros sexuales	Número de compañeros sexuales	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa discreta	• Número
		Ciclo menstrual	Duración, intensidad y frecuencia del sangrado uterino menstrual	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	• Regular • Irregular
		Inicio de anticoncepción	Edad en que inicia la planificación familiar	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa discreta	• Número
		Tipo anticonceptivo	Método anticonceptivo empleado para planificación familiar	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	• Oral • Inyectable 3 meses • Diu • Ninguno
		Embarazos a término	Número de embarazos mayor que 37 semanas	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa Discreta	• Número
		Embarazos pre- término	Número de embarazos menor que 37 semanas	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa Discreta	• Número
		Edad primer embarazo	Años de la paciente en la primera concepción	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa Discreta	Número
		Número de hijos	Total de gestas	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa Discreta	• número
		Lactancia materna	Tiempo promedio que la paciente dio lactancia materna	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa continua	• número
		Antecedentes Familiares Patológicos	Presencia de cáncer en algún un familiar de la primera y segunda línea de consanguinidad	Ficha de recolección de datos	Cualitativa dicotómica	• 0 = No • 1 = Sí
		Tipo de cáncer	Localización del cáncer detectado	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	• Mama • Útero • Tiroides • Próstata • Pulmón

Objetivo	Variable Conceptual	Subvariables/ Dimensiones	Variable Operativa o Indicador	Técnicas de Recolección de Datos	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
Objetivo 2: Caracterizar el estadio clínico e histopatológico de pacientes	Características del tumor	Estadío clínico al inicio	T: Tamaño del tumor N: Ganglios positivos M: Metástasis	Ficha de recolección de datos	Cualitativo ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Gástrico • Estadío I • Estadío IIA • Estadío IIB • Estadío IIIA • Estadío IIIB • Estadío IIIC • Estadío IV
		Tamaño definitivo de tumor	Tamaño, dado por el patólogo, después de la quimioterapia	Ficha de recolección de datos	cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • número
		Margen quirúrgico en mm:	Distancia entre el tumor y el margen de recepción	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • Número
		Carcinoma ductal	Subtipo de cáncer	Ficha de recolección de datos	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • 0= No • 1= Sí
		Carcinoma lobulillar	Subtipo de cáncer	Ficha de recolección de datos	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • 0= No • 1= Sí
		Nódulos con metástasis	Ganglios positivos para cáncer	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa discreto	<ul style="list-style-type: none"> • Número
		Nódulos examinados	Total de ganglios resecados	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa discreto	<ul style="list-style-type: none"> • Número

Objetivo	Variable Conceptual	Subvariables/ Dimensiones	Variable Operativa o Indicador	Técnicas de Recolección de Datos	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
		Estadío patológico de la pieza	T: Tamaño del tumor N: Ganglios positivos M: Metástasis	Ficha de recolección de datos	Cualitativo ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Estadío I • Estadío IIA • Estadío IIB • Estadío IIIA • Estadío IIIB • Estadío IIIC • Estadío IV
		Tipo de tumor en definitiva	Tipo histológico de cáncer	Ficha de recolección de datos	Cualitativo nominal	<ul style="list-style-type: none"> • 1= Ductal • 2= Lobulillar • 3= Otro
Objetivo 3: Detallar el esquema del tratamiento brindado a las pacientes	Primera línea de tratamiento	Tratamiento inicial	Terapia inicial del cáncer	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • 1 : Cx Conservadora • 2 M S • 3 M+R • 4 quimioterapia neoadyuvante
		Quimioterapia utilizada	Línea de agentes citostáticos	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • FAC • Taxanos • Platino • AC
		Cirugía axilar	Procedimiento utilizado para extraer ganglios	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulo centinela • Disección axilar abierta
Objetivo 4. Establecer el seguimiento con estudios imagenológicos que tuvieron las pacientes	HISTORIAL IMAGENOLOGICO	RX TORAX	Intervalo de tiempo en que se realizó y diagnóstico del mismo	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Resultado
		SOM	Intervalo de tiempo en que se realizó y diagnóstico del mismo	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	Resultado
		US ABDOMINAL	Intervalo de tiempo en que se realizó y diagnóstico del mismo	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	Resultado

Objetivo	Variable Conceptual	Subvariables/ Dimensiones	Variable Operativa o Indicador	Técnicas de Recolección de Datos	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
		US PELVICO	Intervalo de tiempo en que se realizó y diagnóstico del mismo	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	Resultado
		TAC	Intervalo de tiempo en que se realizó y diagnóstico del mismo	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	Resultado
		MAMOGRAFIA	Intervalo de tiempo en que se realizó y diagnóstico del mismo	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	Resultado
		US MAMA	Intervalo de tiempo en que se realizó y diagnóstico del mismo	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	Resultado
		OTRO (CUELLO, BIOPSIA, ETC)	Intervalo de tiempo en que se realizó y diagnóstico del mismo	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	Resultado
Objetivo 5. Identificar factores asociados a la recurrencia de la enfermedad en las pacientes	Recurrencia	Recurrencia (tiempo y órgano) Muerte	Tiempo transcurrido desde la desaparición de la enfermedad tumoral hasta la recurrencia de la misma o fallecimiento de la paciente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal	Resultado

8.5 Métodos, técnicas e instrumentos para la recolección de datos

La presente investigación se adhiere al Paradigma Socio-Crítico, de acuerdo a esta postura, todo conocimiento depende de las prácticas de la época y de la experiencia. No existe, de este modo, una teoría pura que pueda sostenerse a lo largo de la historia. Por extensión, el conocimiento sistematizado y la ciencia se desarrollan de acuerdo a los cambios de la vida social. La praxis, de esta forma, se vincula a la organización del conocimiento científico que existe en un momento histórico determinado. A partir de estos razonamientos, la teoría crítica presta especial atención al contexto de la sociedad (Pérez Porto, 2014).

En cuanto al enfoque de la presente investigación, por el uso de datos cuantitativos y análisis de la información cualitativa, así como por su integración y discusión holística-sistémica de diversos métodos y técnicas cuali-cuantitativas de investigación, esta investigación se realiza mediante la aplicación del Enfoque Filosófico Mixto de Investigación (Hernández et al., 2014). A partir de la integración metodológica antes descrita, se aplicarán técnicas cuantitativas y cualitativas de investigación.

En este estudio se utilizó el expediente clínico de las pacientes que acudieron al servicio de oncología del Hospital Bertha Calderón Roque en el período de enero 2017 a diciembre 2018. Para la recolección de los datos se elaboró un instrumento de uso exclusivo de la investigadora, conteniendo datos relacionados a las características clínicas, patológicas, factores de riesgos genéticos y no genéticos y estudios imagenológicos que nos ayuden a diagnosticar recidivas de las pacientes, así como el manejo terapéutico que se les brindó para su posterior análisis estadístico.

8.6 Plan de tabulación y análisis de datos

Para realizar el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa estadístico SPSS. Se empleó el método de estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión en el caso de variables continuas, así como análisis de frecuencias y tablas de contingencia en el caso de variable categóricas. Además se realizaron gráfico de tipo pastel o barras de manera univariadas para las variables de categorías en un mismo plano cartesiano.

La asociación entre factores de riesgo genético y no genético, y el diagnóstico de CMTN se estimó mediante tablas de contingencia, así como la asociación entre datos histológicos pre y postoperatorios y resultados de recurrencia en las pacientes se estimó mediante el estadístico Chi cuadrado de Pearson, estadístico Phi, V de Cramer, coeficiente de contingencia y Tau de Goodman-Kruskall para datos nominales. Se utilizó la curva de Kaplan y Meier para análisis de supervivencia en cuanto a sobrevida global y recurrencia.

IX.- Resultados

Durante el período enero 2017 a diciembre 2018 se diagnosticaron un total de 747 casos de cáncer de mama en la consulta externa de oncología del HBCR, de los cuales 126 de ellos correspondieron al subtipo molecular triple negativo, representando 16.9 % del total de la población estudiada.

Las características clínico-patológicas de dicho subtipo fueron evaluadas según la edad promedio del diagnóstico, las características imagenológicas, tipo histológico, estadio inicial de diagnóstico, recurrencias, mortalidad y manejo que se les dio a las pacientes.

La edad promedio de las pacientes incluidas en el estudio fue de 53.93 años, el rango etario oscila entre 26 y 84 años. El 27% de las pacientes tenían edad entre 41 y 50 años y corresponden al grupo etario diagnosticado con mayor frecuencia (Gráfico 1).

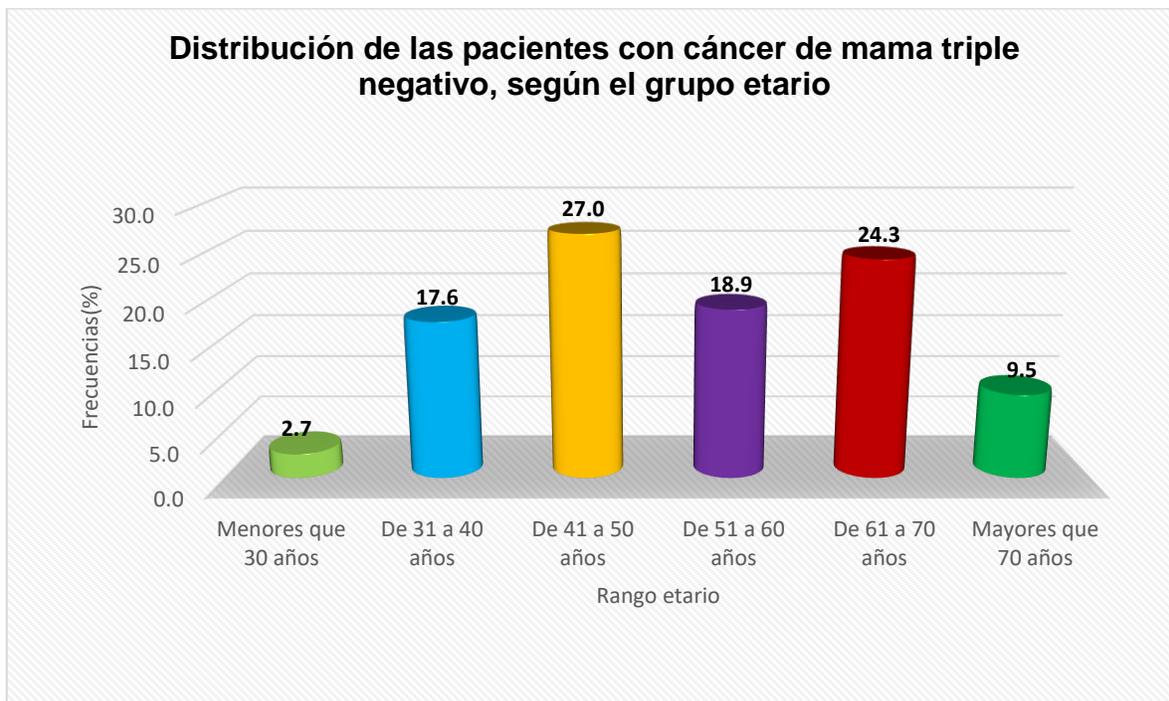


Gráfico 1. Distribución de las pacientes con cáncer de mama triple negativo, según el grupo etario.

De las pacientes diagnosticadas con CMTN en el período de estudio, el 50,1% proceden de la región central (Managua, Masaya, Granada y Carazo), el 23,5% son originarias de la región norte del país (Estelí, Matagalpa, Jinotega, Nueva Segovia y Madriz) y el 26,5% restante se distribuyen en las demás regiones (Gráfico 2)

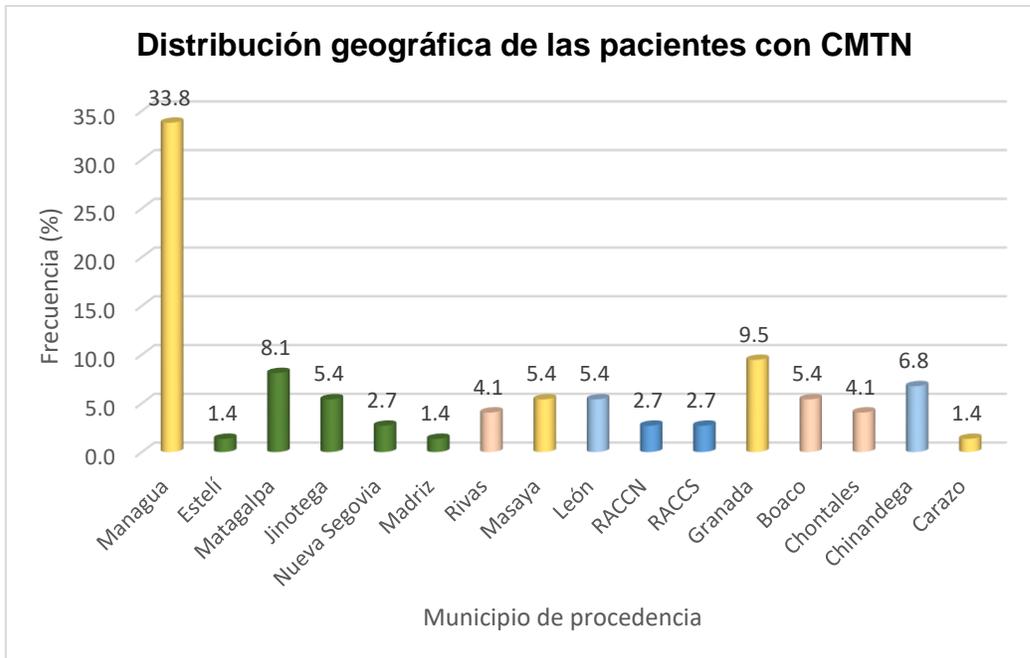


Gráfico 2. Distribución geográfica de las pacientes con CMTM

En lo que respecta al nivel académico de las pacientes con diagnóstico de CMTN, encontramos que el 50% corresponde a pacientes que han cursado la Primaria, el 16% son pacientes Ilustradas, y la incidencia en pacientes con educación Superior es de apenas 10%, siendo esta la menos frecuente. (Gráfico 3)

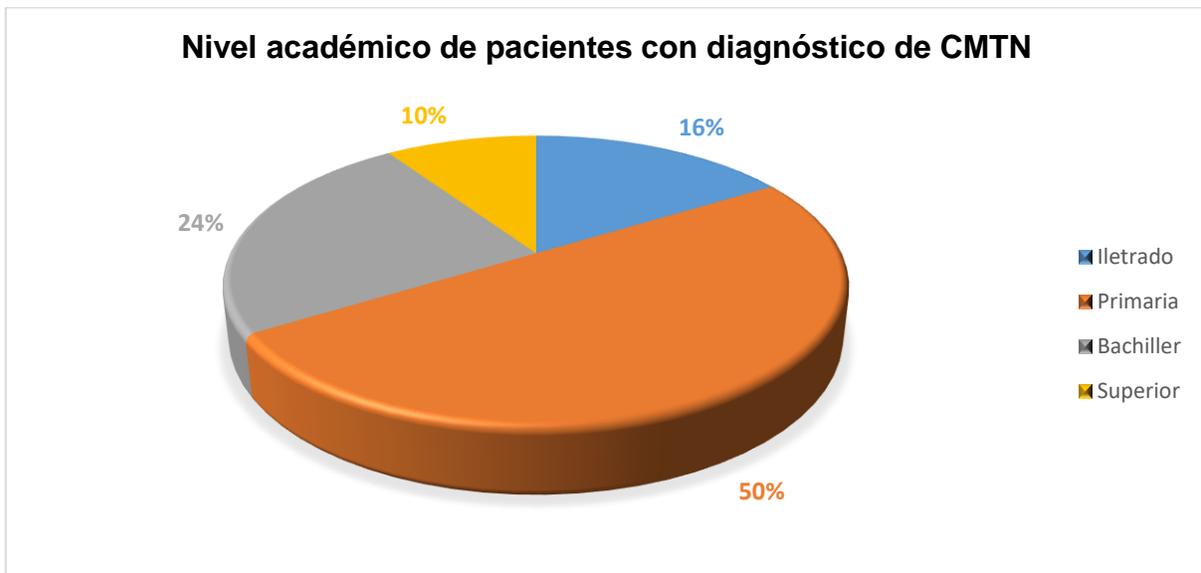


Gráfico 3. Nivel Académico de pacientes con diagnóstico de CMTN

En cuanto a los antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes, se obtuvo que la edad promedio de la menarca fue de 12.89%, con un mínimo de 9 años y una máxima de 18 años; solo el 16.2% de las pacientes con diagnóstico de CMTM en el periodo de estudio tuvieron una menarca temprana, y más del 69% de la pacientes tuvieron menarca entre los 12 y 14 años de edad.

En lo que respecta a la edad promedio del primer embarazo fue a los 19 años, del total de pacientes del estudio solo un 4.1% reportaron nunca haber tenido un embarazo; el 96% restante de las pacientes reportaron al menos un parto, los cuales oscilan entre 1 y 12 hijos, con una media de 4 hijos. Además encontramos que el tiempo promedio que estas pacientes dieron lactancia materna fue de un año que equivalente al 37% de las mismas, cabe señalar que el 12% de las pacientes nunca dieron lactancia materna (Gráfico 4)

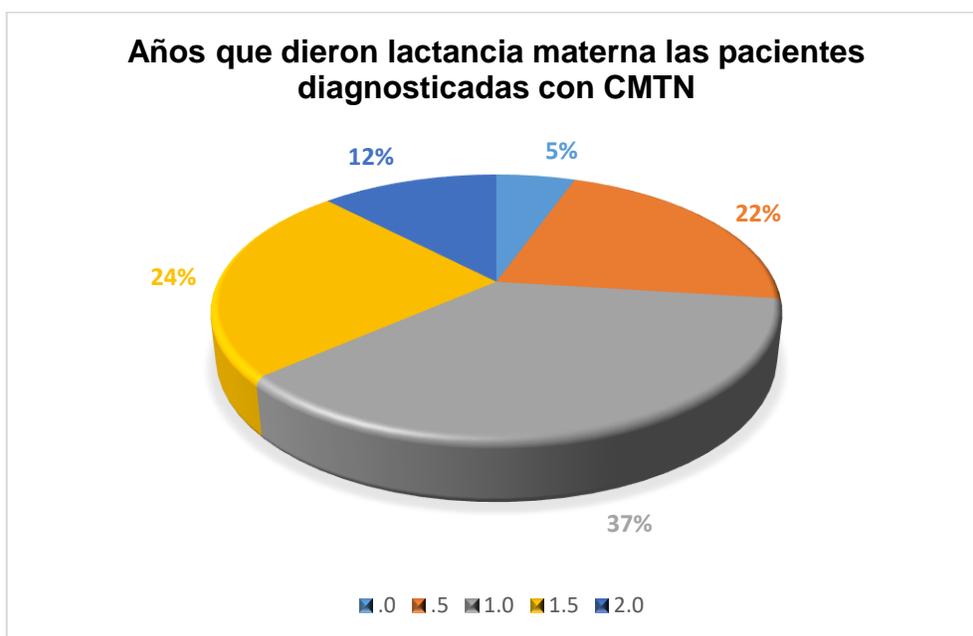


Gráfico 4. Años que dieron lactancia materna las pacientes diagnosticadas con CMTN

Del total de pacientes con diagnóstico de CMTN, se encontró que el 51.4% de las pacientes no utilizaron método anticonceptivo alguno, y del 48.6% de éstas que utilizaron algún método anticonceptivo durante su vida reproductiva, el 19% de las pacientes indicaron ser usuarias de anticonceptivos orales (ACO), con un tiempo promedio de uso de 1.3 años (15 meses). (Gráfico 5)

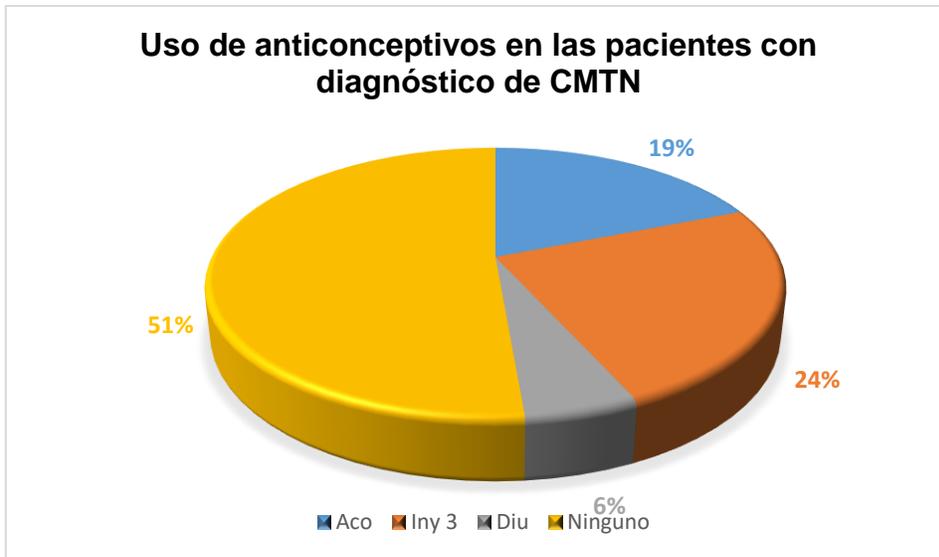


Gráfico 5. Uso de anticonceptivos en las pacientes con diagnóstico de CMTN

Solo un 21.6% de las pacientes diagnosticadas con CMTN presentaron antecedente familiar de cáncer, siendo el cáncer de mama el más frecuente seguido por el cáncer gástrico y cervicouterino y en menor proporción cáncer hepático, próstata y tiroides.

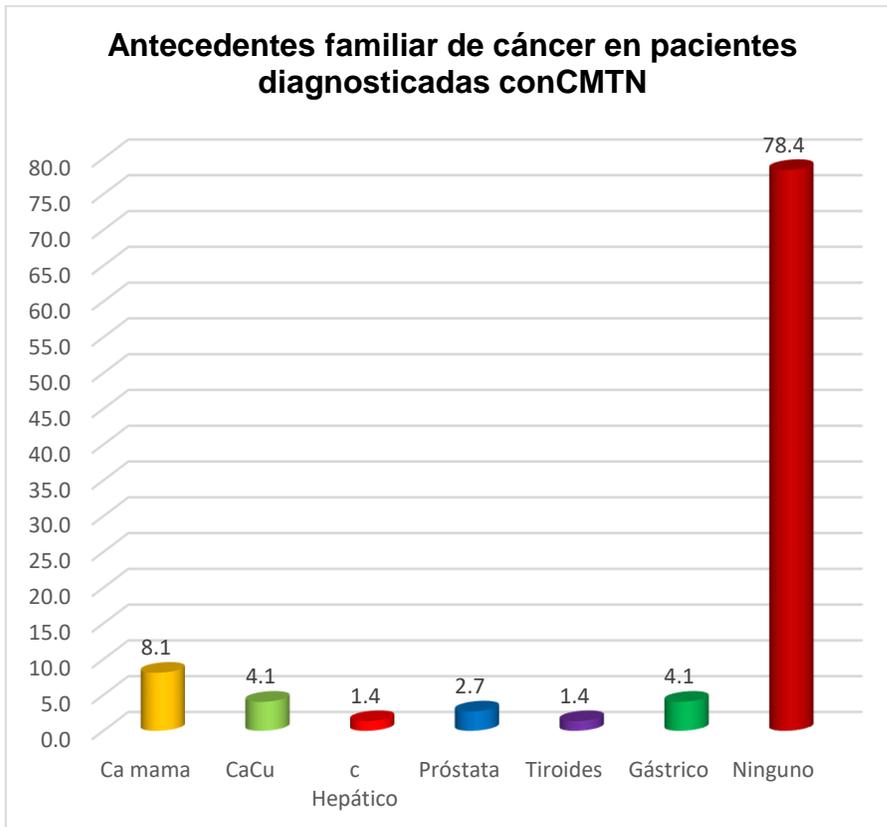


Gráfico 6 Antecedente Familiar de Cáncer en las pacientes diagnosticadas con CMTN

En lo que respecta a la relación existente entre el antecedente de cáncer familiar en la pacientes ya diagnosticadas con CMTN y el tipo histológico de cáncer que a dichas pacientes se les diagnosticó, encontramos que hay relación estadística ($p= 0.03$, $p\leq 0.05$, ver anexo) entre variables. En el subtipo lobulillar no se encuentra antecedentes de cáncer en la familia, pero en lo que respecta al subtipo ductal y otros subtipos de cáncer notamos que un 58% de las pacientes presentaron antecedentes de cáncer familiar. (Tabla 3)

Antecedente de cáncer en familia * Tipo histológico de cáncer				
Antecedente de cáncer en familia	Tipo de tumor en definitiva			Total
	Ductal	Lobulillar	Otro	
No	82.0%	100.0%	60.0%	79.7%
Sí	18.0%	0.0%	40.0%	20.3%
% del total	82.4%	4.1%	13.5%	100.0%

Tabla 3. Relación APF de cáncer y Tipo histológico de cáncer de pacientes diagnosticadas con CMTN

En la identificación del estadio clínico y las características anatomopatológicas e inmunohistoquímicas de pacientes con CMTN, encontramos que el tiempo promedio entre la primera valoración y la valoración por el gineco-oncólogo fue de 2.92 meses, con una desviación de 2.45 meses, el 50% de las pacientes se atendieron antes de los 2 meses.

El 40.5% de las pacientes se diagnosticaron en estadios clínicos tempranos. Del porcentaje restante que se diagnosticó con enfermedad localmente avanzada (59.5%), el estadio clínico IIIB fue el de mayor frecuencia (29.7%) seguido del estadio IIIA (25.7%), sin encontrarse metástasis evidentes durante la valoración por el subespecialista. (Gráfico 7)

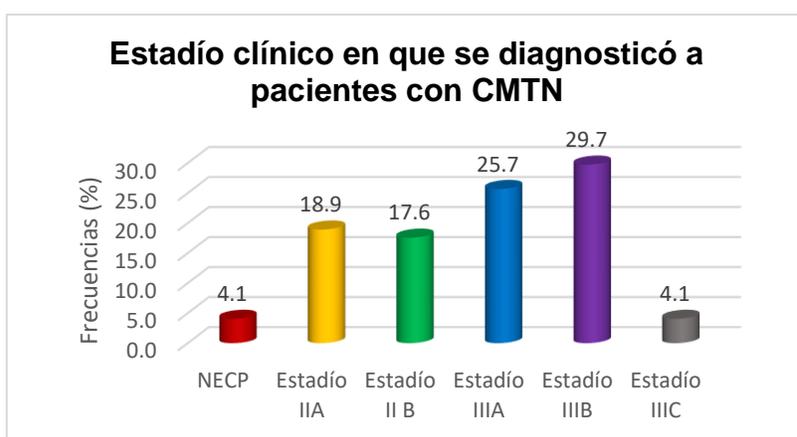


Gráfico 7. Estadío clínico en pacientes con diagnóstico de CMTN

En cuanto al estadio patológico definitivo en que se encontraron las pacientes, posterior a la intervención quirúrgica, es importante señalar que el 17% de las pacientes no se pudieron estadiar ya que no se encontró tumor alguno en la muestra. Por otro lado, fue reportado

con mayor frecuencia los estadios tempranos siendo el estadio IIA el más frecuente con 35.1% de los casos; la incidencia entre los estadios IIB, IIIA y IIIB fue semejante con aproximadamente el 15% de los casos cada uno. (Gráfico 8)

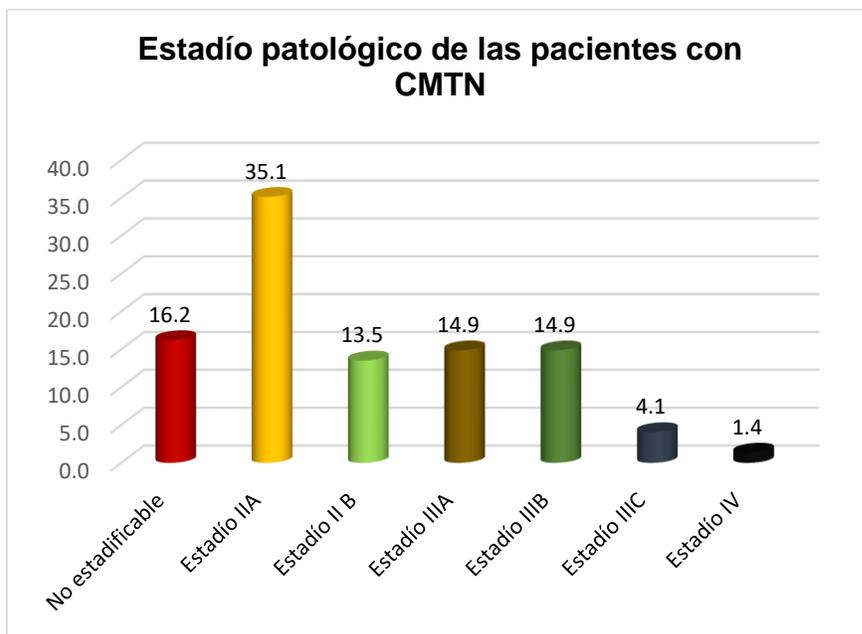


Gráfico 8. Estadío Patológico de las pacientes con diagnóstico de CMTN

Dentro de los factores anatomo- patológicos que se consideran pronósticos y predictivo en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, encontramos en nuestro estudio que el tamaño tumoral oscila entre 0 y 4 cms con un promedio de 2.2 cms y una desviación estándar de 1.25 cms, en donde el 50% de las pacientes estudiadas tuvo un tumor microscópico menores o iguales a 2 cms.

Por otro lado, los márgenes quirúrgicos se encontraron libres en el 46% de los casos (mayor a 5mm) y tomados por el tumor en el 28% (menor 1mm). (Gráfico 9)

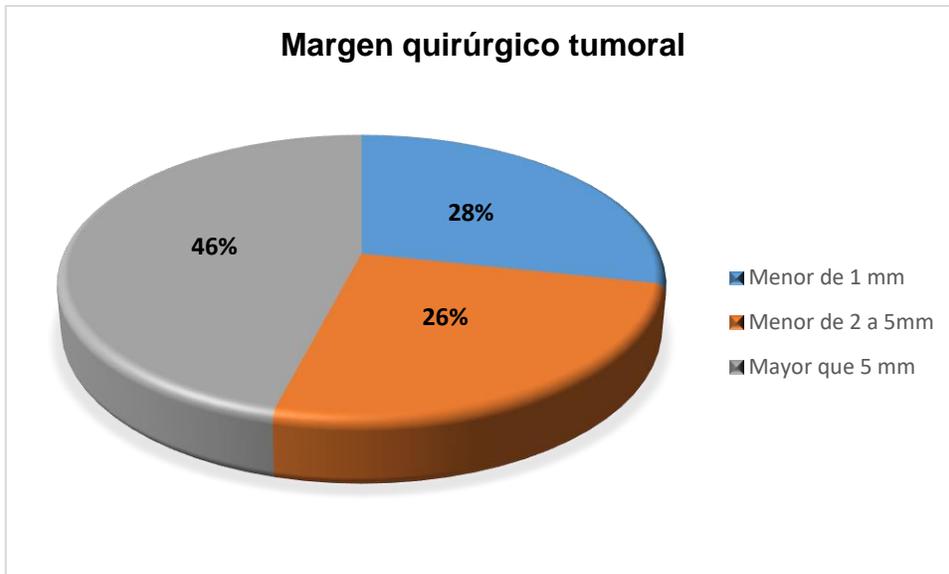


Gráfico 9. Márgenes quirúrgicos del tumor

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante, diagnosticado en 82% de las pacientes. El carcinoma lobulillar se diagnosticó en apenas el 4% de los casos y el 14% restante engloba diferentes tipos histológicos de cáncer (cribiforme, adenoide, metaplásico, entre otros). (Gráfico 10)

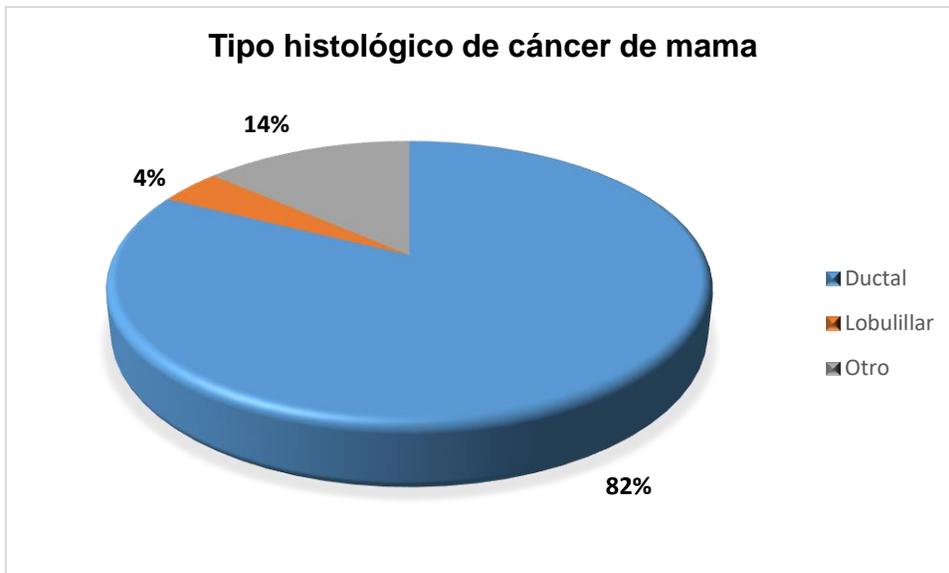


Gráfico 10. Tipo Histológico de Cáncer de Mama

Otro de los factores pronóstico que se analizó fue el compromiso de ganglio linfáticos, encontrando que el 30% de las pacientes tenían al menos un ganglio linfático positivo para metástasis, el número de ganglios comprometidos oscila entre 0 y 17, con un promedio de

1.6 y desviación estándar de 3.5 ganglios. En lo que respecta a grado tumoral global encontramos que el 97% de las pacientes se clasificaron con un grado nuclear 2 o 3. (Gráfico 11)

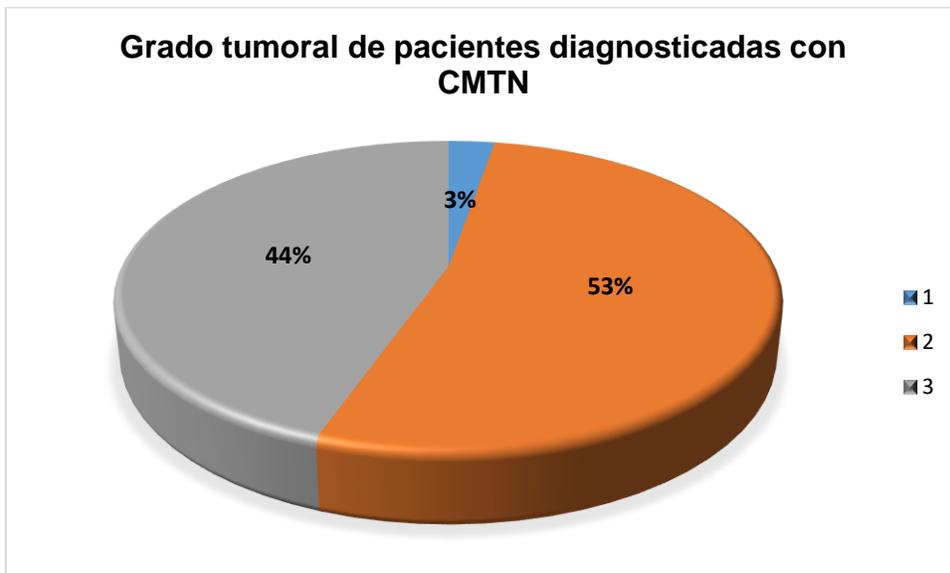


Gráfico 11. Grado Tumoral de las pacientes con CMTN

Al compararse el número de ganglios positivos y buscar la relación con el tipo histológico del cáncer que afectó a las pacientes en estudio, podemos observar que el 100% de las pacientes con Cáncer Lobulillar no tienen ganglios positivos, sin embargo, de los demás tipos de cáncer el 10% tuvieron ganglios positivos, encontrándose la mayor relación con el Cáncer Ductal, en donde el 65.6% está relacionado a la presencia de ganglios linfáticos positivos. Tabla 4.

	Tipo de tumor en definitiva			Total
	Ductal	Lobulillar	Otro	
Ganglios negativos	65.6%	100.0%	90.0%	70.3%
Ganglios positivos	34.4%	0.0%	10.0%	29.7%

Tabla 4. Relación ganglios tomados con tipo histológico del tumor

Estadísticamente vemos que existe relación entre las dos variables. ($p = 0.02$) (Ver anexos)

En lo que respecta al abordaje terapéutico que se les brindó a las pacientes en estudio, encontramos que el tratamiento de primera línea utilizado en el 73% de las pacientes fue la quimioterapia neoadyuvante, seguida por la Mastectomía Radical en el 17% y la cirugía conservadora en apenas un 7%. (Gráfico 12).

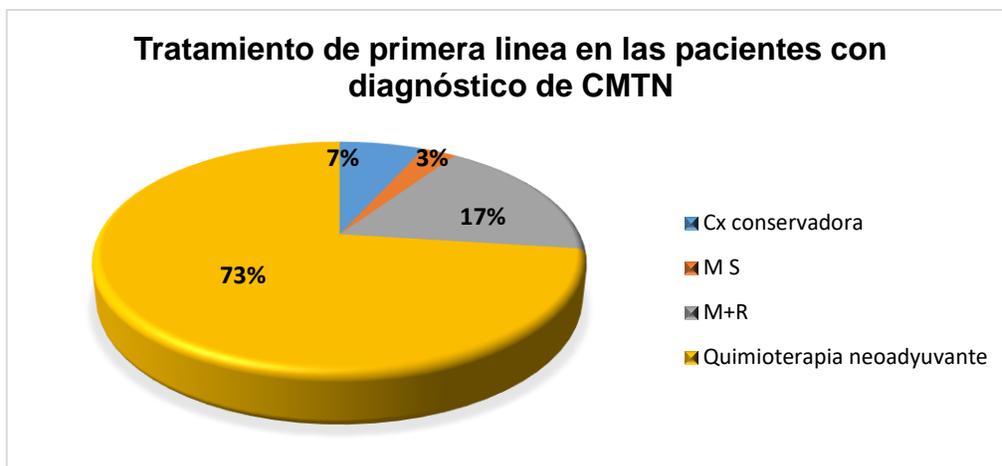


Gráfico 12. Tratamiento de primera línea utilizados en las pacientes CMTN

Al analizar la relación entre los estadios clínicos y el tratamiento de primera línea, observamos que mas del 95% de los estadios III se manejan con quimioterapia neoadyuvante, pero al comparar con el estadio IIB, vemos que el manejo de estos es heterogéneo, donde el 47% es quirúrgico y de este el 15% se manejó con cirugía conservadora. Tabla 5

Tratamiento local	Estadio clínico						Total
	NECP	Estadio IIA	Estadio II B	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IIIC	
Cx conservadora	0.0%	14.3%	15.4%	0.0%	0.0%	0.0%	5.4%
M S	0.0%	7.1%	7.7%	0.0%	0.0%	0.0%	2.7%
M+R	0.0%	64.3%	23.1%	0.0%	4.5%	0.0%	17.6%
Quimioterapia neoadyuvante	100.0%	14.3%	53.8%	100.0%	95.5%	100.0%	74.3%

Tabla 5 Relación entre el estadio clínico y el tratamiento de primera línea en las pacientes con CMTN

El 80% de las pacientes fue sometida a un procedimiento quirúrgico de la mama posterior a la quimioterapia Neoadyuvante y a un 82.4% se le realizó disección Axilar, realizándosele Biopsia por ganglio centinela a solo el 2.7% de las pacientes estudiadas. (Gráfico 13)

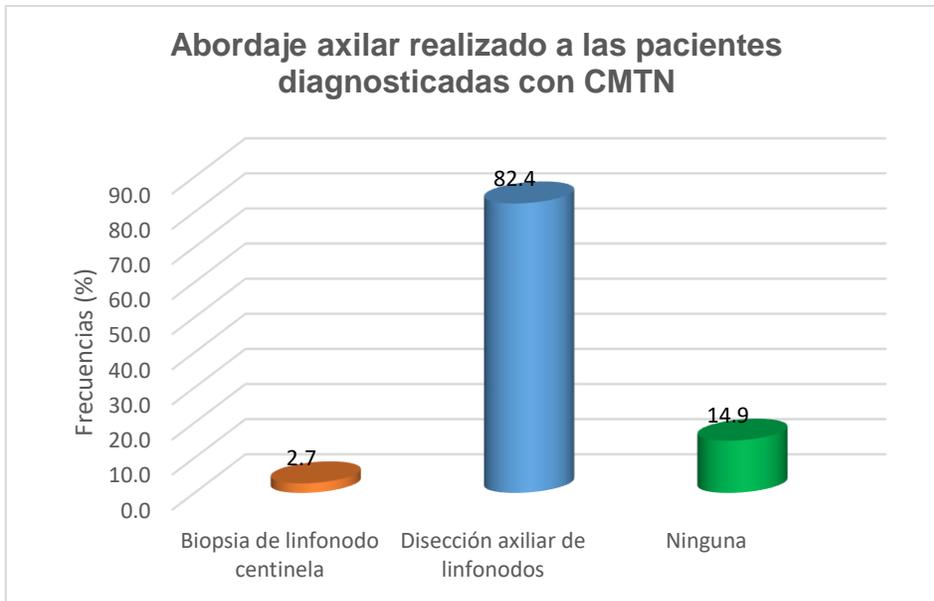


Gráfico 13. Abordaje quirúrgico axilar de las pacientes CMTN

Las pacientes que fueron sometidas a quimioterapia neoadyuvante, se les administró en el 68.9% terapia FAC como primera línea, seguida en frecuencia por los Taxanos en el 63.5% y en menor porcentaje se les administró terapia con Taxanos/platino y AC. Cabe mencionar que la mayoría de las pacientes recibieron más de una línea de quimioterapia. Gráfico 14

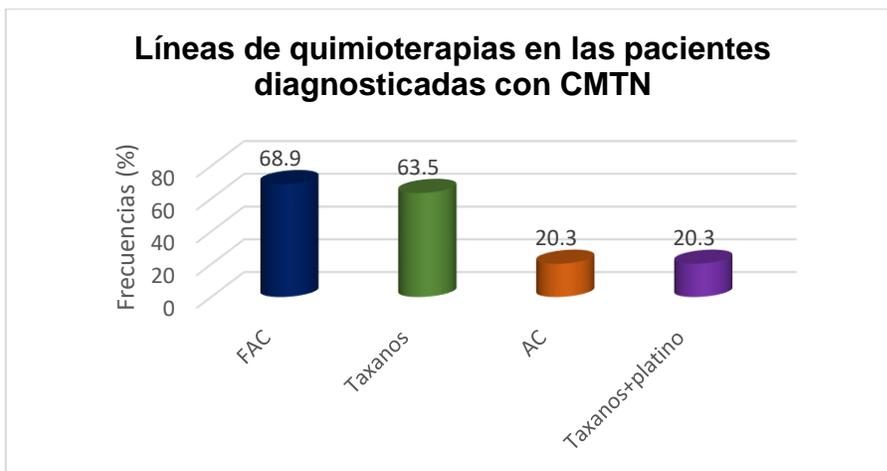


Gráfico 14. Líneas de quimioterapia utilizadas en las pacientes CMTN

También se observó que los ciclos de quimioterapia variaron en las pacientes estudiadas, en promedio recibieron 4 ciclos de quimioterapia de todas las líneas descritas (FAC, Taxanos, AC y Taxanos/platino). Es importante señalar que en cuanto a Taxanos y Taxanos combinados se indicaron hasta 12 ciclos de los mismos para cada paciente. (Gráfico 15).

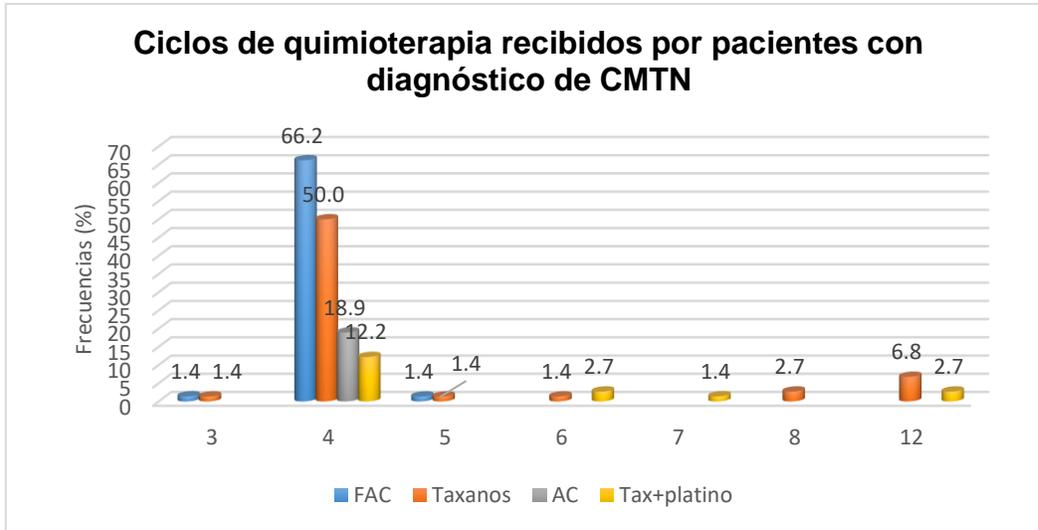


Gráfico 15. Ciclos de quimioterapias usados en pacientes CMTN

Las pacientes que fueron sometidas a quimioterapia neoadyuvante, obtuvieron una respuesta completa a la quimioterapia en el 9 % de los casos en relación al tamaño tumoral definitivo en la muestra que se envió a patología, en donde se evidencia que el 62% de las pacientes presentaron un tamaño tumoral menor a los 5 cms, de las cuales, el 5% eran menores a 1 cm. Gráfico 16.

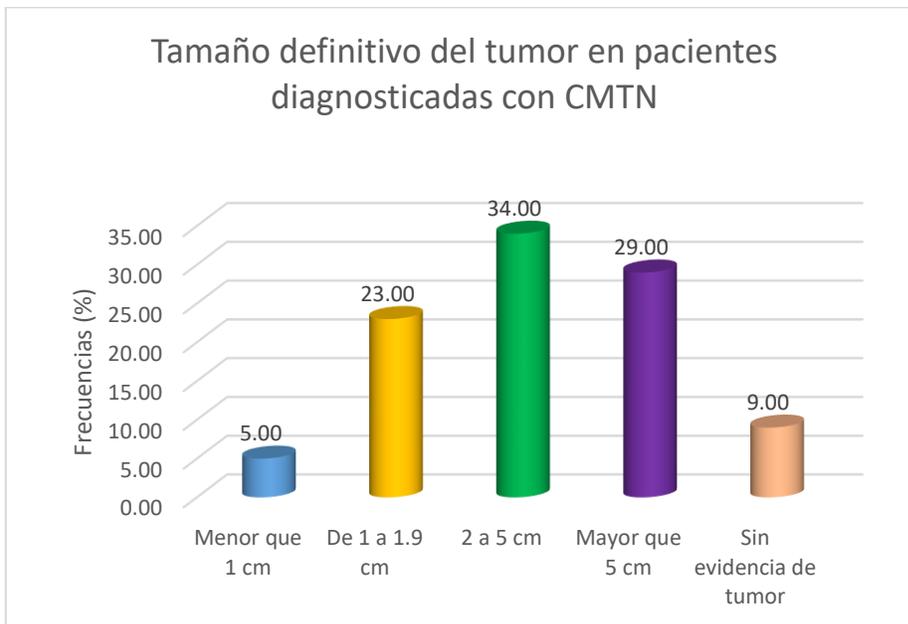


Gráfico 16. Tamaño definitivo del tumor en pacientes CMTN

Al sintetizar el manejo terapéutico a las que fueron sometidas las pacientes diagnosticadas con CMTN, encontramos que este fue diverso; el esquema más frecuente fue la Qt neo +

MRM+ Rt en el 21.6% de las pacientes, seguido del 15% al que le agregó al esquema anterior la Qt paliativa. El 12.2% de las pacientes en estudio recibieron únicamente esquema con Qt paliativa. Llama la atención que un 15% de las pacientes fueron manejadas con hormonoterapia dentro de su esquema terapéutico. Gráfico 17

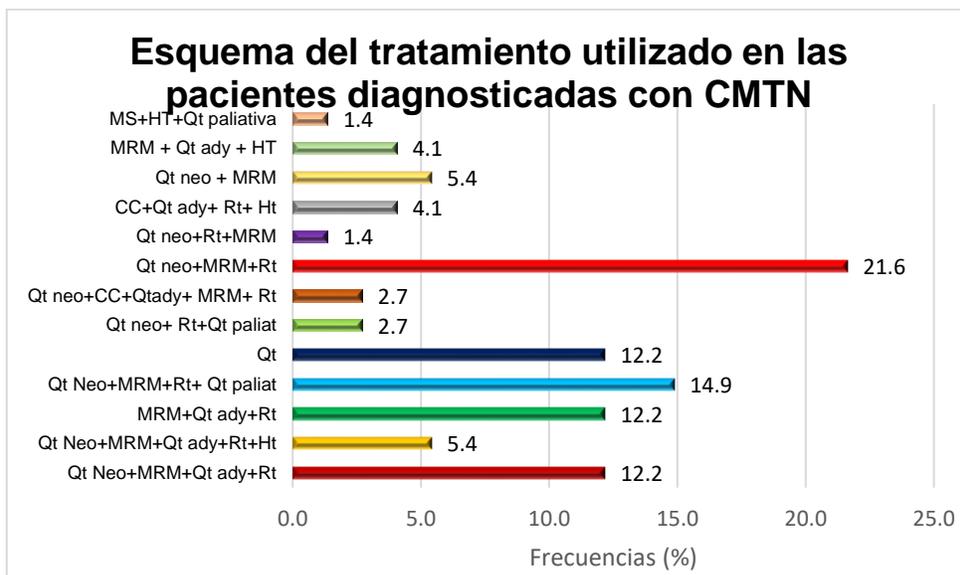


Gráfico 17. Esquema terapéutico utilizado en las pacientes CMTN

En cuanto al intervalo de seguimiento que tuvieron las pacientes diagnosticadas con CMTN, encontramos que solo el 39% de las pacientes fueron valoradas con estudios de extensión cada 3 meses. Del 60% complementario, el 11% fue valorada únicamente 1 vez en el año. Gráfico 18

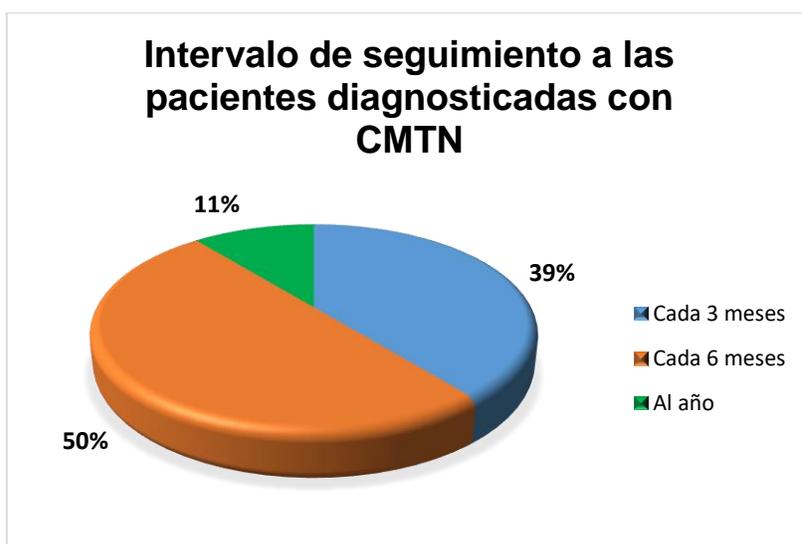


Gráfico 18. Intervalo de seguimiento de las pacientes CMTN

Al relacionar el intervalo de seguimiento con los estudios imagenológicos que se les envió a las pacientes, observamos que el 86.5% de los resultados de la Radiografía de tórax no mostraba alteraciones. A los 3 meses el 13.8% de los resultados evidencio afectación pulmonar siendo el derrame pleural para neoplásico el más frecuente (7%), y a los 6 meses la afectación pulmonar se diagnosticó en el 16% de las pacientes, siendo los nódulos pulmonares y el derrame pleural los más frecuentes. Tabla 6

		Cada 3 meses	Cada 6 meses	Al año	Total
RX TORAX	Sin alteración	86.2%	83.8%	100.0%	86.5%
	Derrame Pleural	6.9%	8.1%	0.0%	6.8%
	granuloma vs met	0.0%	2.7%	0.0%	1.4%
	infiltración tumor a parrilla costal	3.4%	0.0%	0.0%	1.4%
	Nódulos pulmonares	3.4%	5.4%	0.0%	4.1%

Tabla 6. Intervalo de seguimiento con los estudios imagenológicos en pacientes con CMTN

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) es un método sensible para el diagnóstico de metástasis en el seguimiento de las pacientes con Cáncer de Mama; en las pacientes de nuestro estudio se les realizó al 27% de ellas. Se diagnosticó mediante la misma metástasis a nivel pulmonar, ganglionar, cerebral, hepática y ósea en el 15% de las pacientes que se siguieron cada 3 meses y al año, y en el 13% de las que el seguimiento se dio cada 6 meses, en donde la Metástasis pulmonar fue el diagnóstico más frecuente en el 7% cada 3 meses incrementándose hasta el 12.5% en las pacientes cuyo seguimiento se dio anual. Tabla 7

		Intervalo de seguimiento			Total
		Cada 3 meses	Cada 6 meses	Al año	
TAC	Sin alteración	75.9%	73.0%	75.0%	74.3%
	conglomerado ganglionar retroperitoneal	0.0%	2.7%	0.0%	1.4%
	cuerpo calloso imágenes hipodensas	3.4%	0.0%	0.0%	1.4%
	implantes en mediastino	3.4%	0.0%	0.0%	1.4%
	Met cerebral	0.0%	2.7%	0.0%	1.4%
	met ganglionar, pulmón y cerebral	3.4%	0.0%	0.0%	1.4%
	met hepática y retroperitoneal	3.4%	0.0%	0.0%	1.4%
	Met pulmón	6.9%	10.8%	12.5%	9.5%
	Met vertebral	0.0%	5.4%	0.0%	2.7%
	pared torax tomada por tumor	3.4%	2.7%	12.5%	4.1%
	zonas hipodensas	0.0%	2.7%	0.0%	1.4%

Tabla 7. Relación entre el intervalo de seguimiento y el resultado de TAC en pacientes CMTN

Mientras que la serie ósea diagnosticó alteraciones propias de metástasis en el 4.1% de las pacientes con diagnóstico de CMTN, el ultrasonido abdominal reportó alteración en el 11.3% de los casos, siendo los nódulos hepáticos y ganglios retroperitoneales más frecuentes en las pacientes cuyo seguimiento se dio a cada 3 meses. Tabla 8

		Intervalo de seguimiento			Total
		Cada 3 meses	Cada 6 meses	Al año	
US ABDOMINAL	Sin alteración	93.1%	94.6%	100.0%	94.6%
	masa anexial	0.0%	2.7%	0.0%	1.4%
	múltiples lesiones difusas e irregulares	3.4%	0.0%	0.0%	1.4%
	nódulos hepáticos	3.4%	0.0%	0.0%	1.4%
	Quiste renal D 70mm	0.0%	2.7%	0.0%	1.4%

Tabla 8. Relación entre intervalo de seguimiento con el resultado del US Abdominal en pacientes CMTN

La mamografía se vio alterada en mayor relación con las pacientes que se dieron seguimiento cada 6 meses y anual, no encontrando alteración alguna en las pacientes cuyo seguimiento se dio cada 3 meses. Cuando se dio seguimiento con estudios especiales como biopsias, se notó que en las pacientes cuyo seguimiento se daba cada 6 meses el 35% de los resultados fueron alterados en comparación a las pacientes que se siguieron cada 3 meses donde un poco menos del 14% se vio alterado. La progresión a ganglios axilares fue el diagnóstico más frecuente en el 8.2% de las pacientes estudiadas. Tabla 9

		Intervalo de seguimiento			Total
		Cada 3 meses	Cada 6 meses	Al año	
OTRO (CUELLO, BIOPSIA, ETC)	Sin alteración	86.2%	64.9%	87.5%	75.7%
	Axilas Bilateral + malignas	0.0%	2.7%	0.0%	1.4%
	BAAF axila d + cel	0.0%	2.7%	0.0%	1.4%
	BAAF axila I + cel malignas	3.4%	8.1%	0.0%	5.4%
	BAAF ganglios supraclaviculares +	0.0%	2.7%	12.5%	2.7%
	BX axilar positiva	0.0%	2.7%	0.0%	1.4%
	Bx cuello positiva	3.4%	0.0%	0.0%	1.4%
	centellograma positivo para met ósea.	0.0%	5.4%	0.0%	2.7%
	endoscopia ulcera bx + malignidad	0.0%	2.7%	0.0%	1.4%
	LCR + CEL MALIGNAS	0.0%	2.7%	0.0%	1.4%
	RM: Infarto microvasos + aracnoidocele sellar	3.4%	0.0%	0.0%	1.4%
	trucut + cel malignas	0.0%	5.4%	0.0%	2.7%
	tumor en piel BAAF +	3.4%	0.0%	0.0%	1.4%

Tabla 9. Relación entre seguimiento y resultados de estudios especiales en las pacientes CMTN

En cuanto al comportamiento de la enfermedad, encontramos que las pacientes con diagnóstico de CMTN del estudio, tuvieron recurrencia en el 55.4% de los casos, en donde la recurrencia locorregional se dio en el 35% y la distante en el 20% de las mismas. Tabla 10

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	1	1.4	1.4	1.4
Local	8	10.8	10.8	12.2
Regional	17	23.0	23.0	35.1
Distante	15	20.3	20.3	55.4
Ninguna	33	44.6	44.6	100.0
Total	74	100.0	100.0	

Tabla 10. Recurrencia de las pacientes CMTN

La recurrencia se dio en promedio a las 12.28 meses de diagnosticada la enfermedad, con un mínimo de seis meses y un máximo de 24 meses que fue el período de estudio que utilizamos para valorar a las pacientes, encontrando una desviación estándar de 5.8 meses. Tabla 11

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
Tiempo de recurrencia (meses)	6	24	12.28	5.845
N válido (según lista)				

Tabla 11. Tiempo en que se dio la recurrencia en las pacientes CMTN

En la tabla 12 podemos apreciar que el porcentaje de recurrencia global fue de 58%, de las cuales, el 18.6% de las pacientes corresponde a persistencia tumoral, y frecuencia que se incrementó casi el doble (35%) durante el primer año de diagnosticada la enfermedad. Tabla 13

	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
De 0 a 6 meses	10.8	18.6	18.6
De 7 a 12 meses	20.3	34.9	53.5
De 13 a 18 meses	18.9	32.6	86.0
Más de 18 meses	8.1	14.0	100.0
Total	58.1	100.0	
No recurrencia	41.9		

Tabla 12. Rango de tiempo en que se dio la recurrencia en las pacientes CMTN

En el grafico 19, se observa que el sitio de recurrencia más frecuente es el pulmonar (30%), seguido por el óseo en el 15% y el ganglionar en el 12.5% de las pacientes con diagnóstico de CMTN.

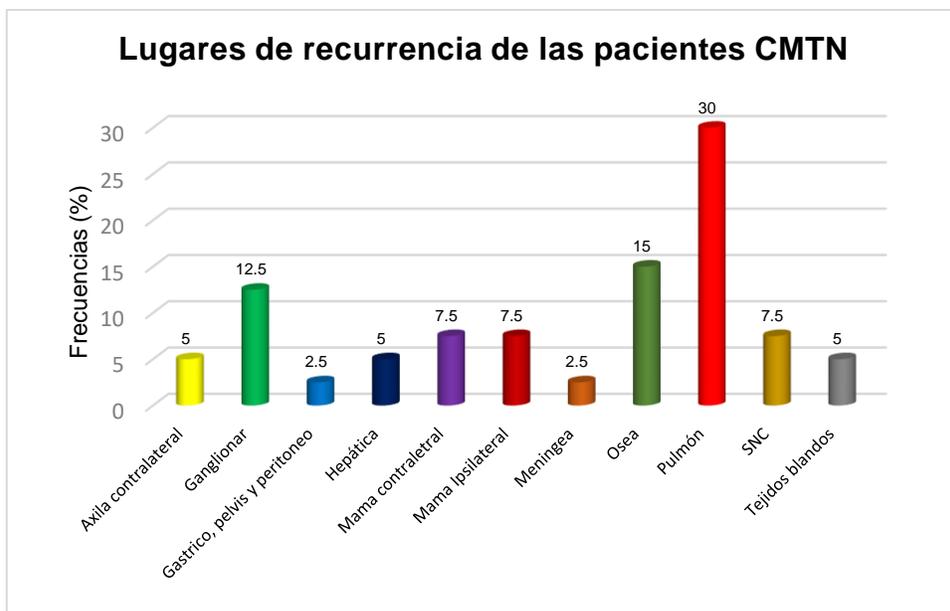


Gráfico 19. Sitio de recurrencia de pacientes CMTN.

Al relacionar el tiempo en que se dio la recurrencia con el tipo de recurrencia podemos observar, como era esperado, que en los primeros 6 meses predominan las pacientes que no tuvieron recurrencia, entre los 7 y 12 meses encontramos que más del 50% (53.3%) hicieron metástasis a distancia, entre los 13 y los 18 meses se relacionó en casi un 60% (57.1%) a metástasis regionales y cuando se relacionó más de 18 meses se encontró que el 83% de las metástasis fueron regional y a distancia (Tabla 13). Estadísticamente se demuestra lo anterior, ya que $p = 0.00$ (Ver anexo)

		Tiempo de recurrencia por rango				Total
		De 0 a 6 meses	De 7 a 12 meses	De 13 a 18 meses	Más de 18 meses	
Recurrencia	Local	12.5%	20.0%	28.6%	0.0%	18.6%
	Regional	25.0%	26.7%	57.1%	33.3%	37.2%
	Distante	25.0%	53.3%	14.3%	50.0%	34.9%
	Ninguna	37.5%	0.0%	0.0%	16.7%	9.3%

Tabla 13. Relación entre el tiempo de recurrencia y el tipo de recurrencia en las pacientes CMTN

Al realizar tabla de contingencia en busca de asociación entre los intervalos de seguimientos de las pacientes y el tipo de recurrencia, se encuentra asociación entre estas ($p = 0.01$), ya que no se observa que la distribución de la recurrencia tuviera el mismo patrón de frecuencia en las pacientes cuyo seguimiento se hizo cada 3 meses que en las que el seguimiento se hizo 2 o 1 vez por año. Si analizamos únicamente la recurrencia locorregional, si se aprecia una relación directa entre las variables expuestas. Tabla 14

		Intervalo de seguimiento			Total
		Cada 3 meses	Cada 6 meses	Al año	
Recurrencia	Local	13.8%	5.4%	25.0%	10.8%
	Regional	17.2%	27.0%	25.0%	23.0%
	Distante	13.8%	29.7%	0.0%	20.3%
	Ninguna	55.1%	37.8%	50.0%	46.0%

Tabla 14. Relación entre intervalo de seguimiento y tipo de recurrencia

Contrario a la tabla anterior, al buscar asociación entre el estadio clínico inicial de las pacientes y el sitio de recurrencia encontramos, que si hay asociación estadística ($p=0.00$, ver anexo), lo que significa que entre más avanzado sea el estadio clínico, mayor probabilidad de recurrencia encontramos, observando que en los estadios tempranos (IIA) la recurrencia fue en el 14% de las pacientes, mientras que en los estadios localmente avanzados oscilaron entre el 53% para el estadio IIIA, 68% para el estadio IIIB y 100% de recurrencia para el estadio IIIC. Es importante señalar que a pesar de que el estadio IIB se considera un estadio temprano de la enfermedad, este tiene una recurrencia mayor al 60%. Tabla 15

		Estadio clínico						Total
		NECP	Estadio IIA	Estadio II B	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IIIC	
Recurrencia	Local	0.0%	0.0%	7.7%	5.3%	27.3%	0.0%	10.8%
	Regional	0.0%	7.1%	30.8%	31.6%	22.7%	33.3%	23.0%
	Distante	66.7%	7.1%	23.1%	15.8%	18.2%	66.7%	20.3%
	Ninguna	33.3%	85.7%	38.5%	47.4%	31.8%	0.0%	46.0%

Tabla 15. Relación entre estadio clínico y recurrencia en las pacientes CMTN

Al valorar la asociación entre el tipo histológico de tumor y la presencia de recurrencia que presentaron las pacientes en estudio, se concluyó que aproximadamente el 60% de las pacientes con cáncer ductal tuvieron recurrencia tanto locorregional como a distancia, en contraste con las pacientes con cáncer lobulillar, de las cuales solo el 33.3% tuvieron recurrencia. En lo que respecta a los demás tipos de cáncer un 40% tuvieron recurrencia (Tabla 16). Estadísticamente las variables son independientes. ($p = 0.31$, Ver anexos)

		Tipo de tumor en definitiva			Total
		Ductal	Lobulillar	Otro	
Recurrencia	Local	11.5%	0.0%	10.0%	10.8%
	Regional	24.6%	33.3%	10.0%	23.0%
	Distante	21.3%	0.0%	20.0%	20.3%
	Ninguna	42.6%	66.7%	60.0%	47.0%

Tabla 16. Relación entre el tipo histológico del tumor y la recurrencia en las pacientes CMTN

Al buscar asociación entre el compromiso ganglionar en el estudio patológico y la recurrencia de las pacientes con CMTN, encontramos que el 64% de las pacientes que tuvieron ganglios positivos hicieron recurrencia, en menor frecuencia local (4.5%) y con mayor frecuencia distal (36.4%). Sin embargo, de las pacientes que no tuvieron ganglios linfáticos comprometidos, el 50% tuvieron recurrencia ($p=0.09$, Ver anexo). Tabla 17

		Ganglios tomados		Total
		Ganglios negativos	Ganglios positivos	
Recurrencia	Local	13.5%	4.5%	10.8%
	Regional	23.1%	22.7%	23.0%
	Distante	13.5%	36.4%	20.3%
	Ninguna	50.0%	36.4%	46.0%

Tabla 17. Relación entre ganglios tomados y recurrencia en las pacientes CMTN

Al relacionar el tratamiento de primera línea utilizado en las pacientes y la presencia de recurrencia encontramos que las pacientes que se sometieron a MRM fueron las que menos recurrencia tuvieron (30%), en contraste con las que fueron sometidas a cirugía conservadora donde el 40% hizo recurrencia locorregional, mientras que las que se sometieron a mastectomía simple el 50% hizo recurrencia regional. ($p=0.08$, Ver anexo) Tabla 18

		Tratamiento local				Total
		Cx conservadora	M S	M+R	Quimioterapia neoadyuvante	
Recurrencia	Local	20.0%	0.0%	0.0%	13.0%	10.8%
	Regional	20.0%	50.0%	15.4%	24.1%	23.0%
	Distante	0.0%	0.0%	15.4%	24.1%	20.3%
	Ninguna	60.0%	50.0%	69.2%	38.9%	46.0%

Tabla 18. Relación entre el tratamiento de primera línea y la recurrencia en pacientes CMTN

Cuando comparamos la edad de las pacientes con la presencia de recurrencia, encontramos que las pacientes menores de 30 años no presentaron recurrencia, mientras que las de 31 a 40 años tuvieron recurrencia en el 46% de los casos y a partir de los 41 años en adelante el porcentaje de recurrencia fue por encima del 57%. Tabla 19 ($p=0.03$)

		Edad por rango						Total
		Menores que 30 años	De 31 a 40 años	De 41 a 50 años	De 51 a 60 años	De 61 a 70 años	Mayores que 70 años	
Recurrencia	Local	0.0%	0.0%	15.0%	14.3%	16.7%	0.0%	10.8%
	Regional	0.0%	15.4%	25.0%	14.3%	22.2%	57.1%	23.0%
	Distante	0.0%	30.8%	25.0%	28.6%	16.7%	0.0%	21.7%
	Ninguna	100.0%	53.8%	35.0%	42.9%	44.4%	42.9%	44.6%

Tabla 19. Relación entre edad de las pacientes y presencia de recurrencia

Se calculó el porcentaje de mortalidad de las pacientes con diagnóstico de CMTN, el cual fue del 12% en el período de 2 años que se llevó a cabo el estudio. (Gráfico 20, en donde no se consideró la edad como un factor de riesgo ya que la distribución de mortalidad no varió según el grupo etario. (Gráfico 21)



Gráfico 20. Porcentaje de mortalidad de las pacientes con CMTN

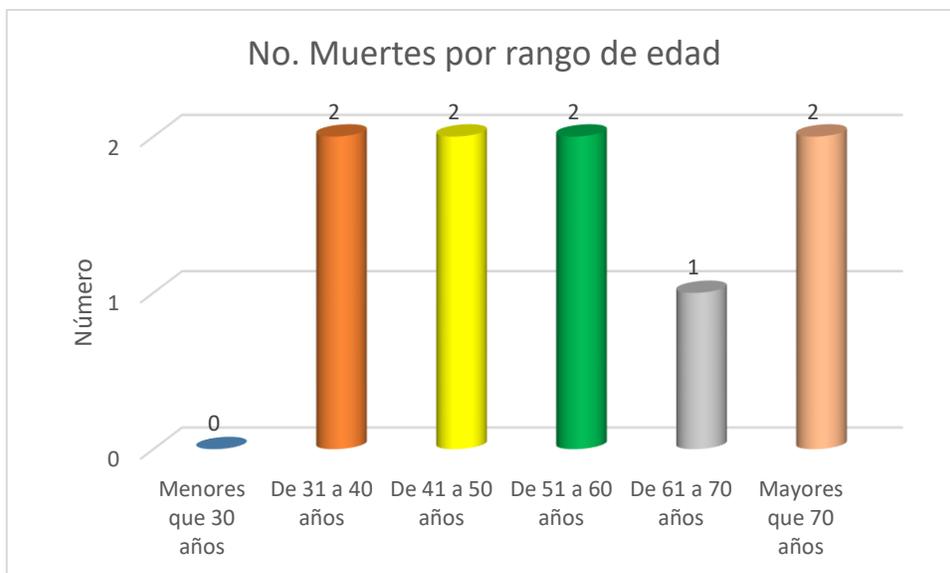


Gráfico 21. Número de muerte por grupo etario en pacientes con CMTN

Al realizar tabla de contingencia sobre la asociación entre el estadio clínico y la mortalidad de las pacientes con CMTN encontramos una fuerte asociación estadística en donde los estadios tempranos tienen una mortalidad de aproximadamente el 5%, la cual, aumentan cuando hablamos de estadios localmente avanzados desde un 16% para estadio clínico IIIA hasta un 100% para estadios III C. Tabla 20 (p=0.00)

Sobrevida * Estadio clínico							
			Estadio clínico				Total
			Estadio II B	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IIIC	
Sobrevida	No	Recuento	1	2	3	3	9
		% dentro de Estadio clínico	5.4%	15.3%	23.6%	100.0%	15.8%

Tabla 20. Relación entre estadios clínicos y Mortalidad

Al realizar la curva de supervivencia de Kaplan y Meier en las pacientes diagnosticadas en el 2017 (74) cuyo seguimiento se dio por 2 años, observamos que el 55% de las pacientes (40) presentaron recurrencia. El mayor tiempo estimado de supervivencia libre de la enfermedad es de 17 meses, con un IC:95%, cuyos límites están entre 15.5 y 18.6 meses. (Tabla 21) (Gráfico 22)

Medias y medianas del tiempo de supervivencia							
Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
17.079	.774	15.562	18.596	18.000	1.501	15.057	20.943

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Tabla 21. Estimación de tiempo de recurrencia

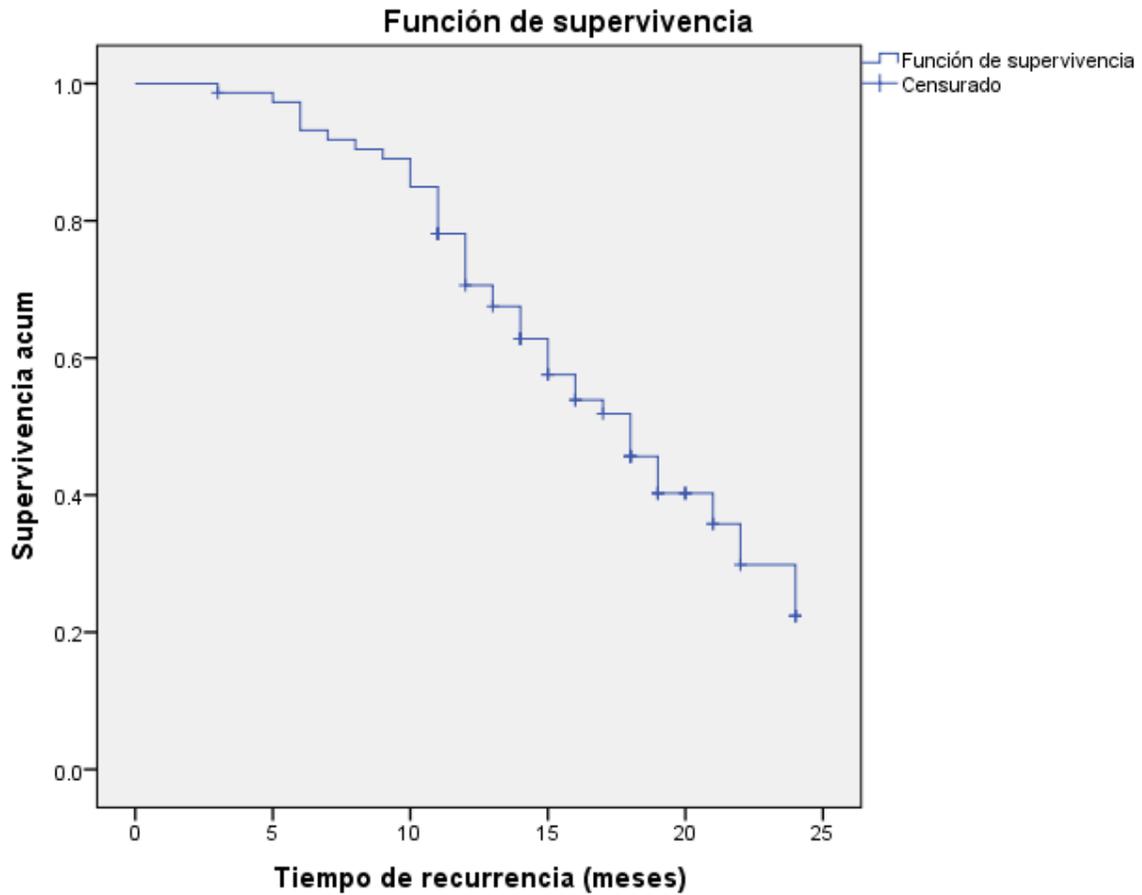


Gráfico 22. Curva de supervivencia de pacientes con CMTN

Al realizar la curva de supervivencia de Kaplan y Meier en las pacientes estudiadas cuyo seguimiento se dio por 2 años, observamos que el 12% de las pacientes (9) fallecieron. El mayor tiempo estimado de sobrevida es de 22 meses, con un IC:95%, cuyos límites están entre 20.6 y 23.2 meses. (Tabla 22) (Gráfico 23)

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Media ^a		Mediana					
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
21.946	.642	20.688	23.204

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Tabla 22. Estimación de sobrevida de pacientes con CMTN

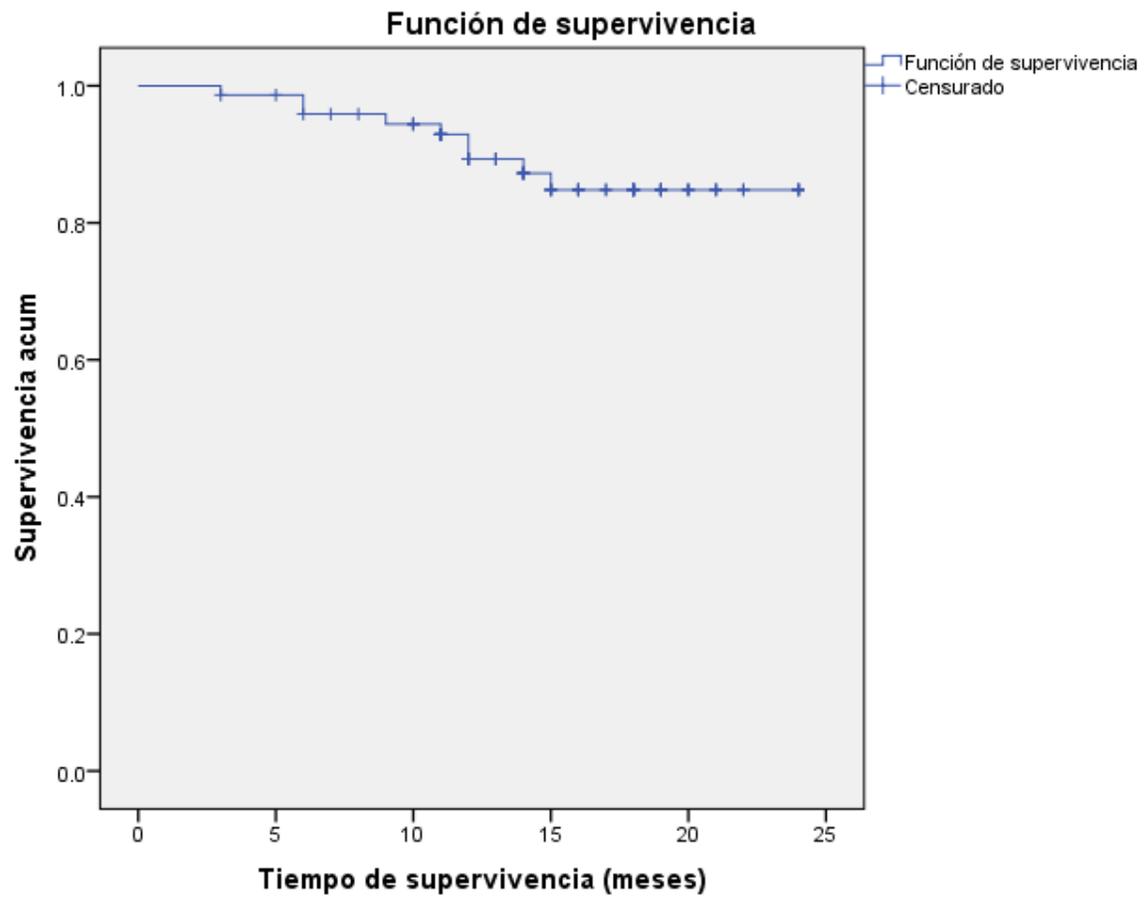


Gráfico 23. Curva de sobrevivencia de pacientes con CMTN

X. Discusión de resultados

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo de cáncer con características biológicas y patológicas propias. Entre los subgrupos de cáncer de mama, éste es particularmente temido porque se asocia con mal pronóstico. Varios estudios han descrito las características clínicas y moleculares del cáncer de mama triple negativo, mostrando que, a diferencia de otros subtipos de cáncer de mama, éste es más agresivo debido a un período libre de la enfermedad menor al de los demás subtipos de cáncer así como una mayor predisposición a formar metástasis y un mal pronóstico global, todo ello asociado a una diversidad de factores que hacen que sea el grupo más heterogéneo de los subtipos moleculares. (Zaharia & Gómez, 2013), (Quirós-alpízar et al., 2010)

En general, los factores de riesgo para este tipo de cáncer no están bien precisados, lo que impide estrategias de intervenciones claras y efectivas. En cuanto a la edad promedio de diagnóstico de la enfermedad en las pacientes estudiadas fue de 54 años, resultado comparable con los estudios de otros autores quienes reportan un rango de edad promedio de diagnóstico de 40 a 60 años. (Zaharia & Gómez, 2013), (Quirós-alpízar et al., 2010), (Horvath et al., 2012), (Hernández- Alvarez et al., 2017)

La edad promedio de la menarquía en las mujeres con cáncer de mama triple negativo en esta investigación fue de 12,9 años, coincidiendo con otros reportes a nivel internacional. (Tapia et al., 2019), (González, 2015), (Hernández- Alvarez et al., 2017).

En general, la nuliparidad es considerado un factor de riesgo para cáncer de mama (Tapia et al., 2019). Sin embargo, en este estudio el 96 % de las mujeres con cáncer de mama subtipo molecular triple negativo refirieron al menos un parto. De igual manera, el embarazo temprano ha sido reconocido como un factor protector contra el cáncer de mama. No obstante, en este estudio la edad promedio del primer embarazo de las pacientes CMTN fue a los 19 años.

La multiparidad se considera un factor de riesgo para desarrollar CMTN, pero es considerado un factor protector para cáncer de mama hormono-dependiente (Phipps et al., 2011), coincidiendo esta aseveración con los resultados de esta investigación en el que el 96% de las pacientes reportaron entre 1 y 12 hijos, con una media de 4 hijos, a los cuales, el 37% de las pacientes, les dio lactancia materna un tiempo promedio de 1 año. Es válido señalar que, el 12% de las pacientes del estudio nunca dieron lactancia materna.

Los estudios realizados por otros autores expresan que la lactancia materna es un factor de riesgo asociado al cáncer de mama hormono- dependiente, pero no así para el CMTN. (Phipps et al., 2011)

Existe una heterogeneidad significativa con respecto a la asociación del uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama triple negativo. Algunos estudios han demostrado que su uso aumenta el riesgo de cáncer de mama, aunque otros sugieren que el riesgo puede estar limitado a un uso reciente. (Nafissi et al., 2018). En el estudio que presentamos, el 19,0 % de la población estudiada, manifestaron ser usuarias en algún momento de su vida de anticonceptivos orales, con un tiempo promedio de 15 meses.

Con respecto a la herencia, se evidenció que el 21% las pacientes presentaron antecedentes familiares de cáncer de mama, siendo el más frecuente el cáncer de mama en el 8.1% de las pacientes. Esto coincide con los estudios realizados a nivel internacional que indican un rango de antecedentes familiares de primer grado entre 7,6 % y 24 %, indicando que más del 70 % de los casos presentaron mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. (Chen & Parmigiani, 2007).

El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante diagnosticado en el 82 % de los casos, similar a los reportado por Quirós-alpizar et al., (2010), Aguilar et al., (2014), Tapia et al., (2019), con más del 80 % de los casos identificados como carcinomas ductales infiltrantes.

El 40.5% de las pacientes estudiadas se diagnosticaron en estadio clínico temprano. Esto indica que el 60% de las pacientes se diagnosticó con enfermedad localmente avanzada, siendo el de mayor frecuencia el estadio clínico IIIB (30%). Cabe señalar que no se encontró paciente estadiada en el estadio I ni IV.

Estos resultados son comparables con los obtenidos por otros autores a nivel internacional donde predominaron los diagnósticos en estadios iniciales, del mismo modo en sus investigaciones la presentación de cáncer de mama triple negativo en estadio IV fue muy escasa. (Tapia et al., 2019)

Algunos autores, como Aguilar et al., (2014), Carey et al., (2006) y Cisternas, (2019) han reportado que los tumores triple negativo se asocian con tumores de mayor tamaño, de alto grado histológico y una mayor tasa de metástasis en los ganglios linfáticos axilares. Al comparar los resultados con el estudio encontramos que el tamaño tumoral promedio fue de 2.2 cm, el grado tumoral global en el 97% de las pacientes se clasificó con grado nuclear 2 o

3 y el compromiso de ganglios linfáticos fue en el 30% de las pacientes en estudio, las cuales tenían al menos un ganglio positivo para metástasis.

En relación con el estadio patológico definitivo, posterior a la intervención quirúrgica, en el 17% de las pacientes no se encontró tumor. Esto significa una respuesta completa a la quimioterapia, lo que se considera buen pronóstico, puesto que varios estudios recientes y meta-análisis muestran una mayor supervivencia en aquellas pacientes en los que la quimioterapia neoadyuvante consigue erradicar por completo el tumor.

Según Baulies Caballero, (2014), el carcinoma ductal infiltrante es considerado de mal pronóstico, contrario al carcinoma lobulillar clásico considerado de buen pronóstico. En el presente estudio el carcinoma ductal infiltrante se asoció más a herencia (antecedente familiar de cáncer) en el 18% de las pacientes, también a ganglios linfáticos positivos para metástasis, hasta un 35%. Además se asoció a mayor porcentaje de recurrencia (60%) en comparación al lobulillar que no se asocia a herencia, no presentó ganglios linfáticos positivos y presentó recurrencia únicamente en el 33% de las pacientes.

Según Cisternas (2019), el CMTN, al carecer de receptores hormonales y her2, no presentan, al menos actualmente, una terapia dirigida. Además, la guía de prácticas clínicas en oncología (NCC, 2019), indica que el uso de quimioterapia adyuvante se recomienda en todas las mujeres con CMTN y tamaño tumoral $\geq 0,5$ cm o ganglios positivos (independiente del tamaño tumoral).

En lo que respecta al abordaje terapéutico que se les brindó a las pacientes del estudio encontramos que el tratamiento de primera línea utilizado en el 73% de las pacientes fue la quimioterapia neoadyuvante, seguida por la mastectomía radical en el 17% de las pacientes; realizando la cirugía conservadora solamente en el 7% de las pacientes, las que cumplieron con los criterios internacionales para cirugía no radical: tumores pequeños ($<0,5$ cm) y sin compromiso axilar en donde la decisión deberá ser individualizada. (Jackisch et al., 2015)

Diferentes autores señalan que, en el momento actual no existe ninguna terapia específica para CMTN. En la investigación, se obtuvo que a las pacientes sometidas a quimioterapia se les administró en el 69% terapia FAC como primera línea, seguida en frecuencia por taxanos en el 63.5% de las pacientes y en menor porcentaje se les administró terapia con taxanos/platinos y AC.

Lo anterior coincide con el consenso de St Gallen de 2015, que concluyen que, el estándar de primera línea lo forman las antraciclinas con taxanos. Cuando se la utiliza en combinación con ciclofosfamida y 5-fluorouracilo, las tasas de respuesta aumentan a un 50% con tiempo medio de progresión de 9,2 meses aproximadamente.

Cabe mencionar que la mayoría de las pacientes recibieron más de una línea de quimioterapia y se observó que los ciclos oscilaron entre 3 y 12, lo que está avalado por estudios que afirman que, existe evidencia de que la utilización de la quimioterapia combinada es de mayor efectividad en aquellas pacientes con tumores de alto riesgo y de rápido crecimiento, sobre todo ante disfunción orgánica. (Oakman et al., 2010), (Peto et al., 2012)

Quirós-Alpízar et al.(2010), en su estudio señala que, como esta entidad es resistente a los tratamientos hormonales y otros tratamientos dirigidos, no se debe administrar terapia endocrinológica con antiestrogénicos como tamoxifeno o a la supresión ovárica, ni resulta elegible para tratamiento con medicamentos específicos y dirigidos como anticuerpos monoclonales (trastuzumab) contra el HER2. Sin embargo, en el estudio llama la atención que el 15% de las pacientes fueron manejadas con hormono – terapia dentro de su esquema terapéutico.

Estudios internacionales citan que al ser el CMTN un subtipo de cáncer más agresivo y con mayor probabilidad de recurrencia se debe dar seguimiento a las pacientes con intervalos de tiempo no mayor a tres meses. No obstante, encontramos que solo el 39% de las pacientes analizadas fueron valoradas con estudios de extensión cada 3 meses.

Según Cisternas (2019), las pacientes con CMTN presentan mayor riesgo de recaída, tanto local como a distancia. Esto concuerda con los hallazgos encontrados, donde el 55.4% tuvieron recurrencia global. Esta se dio locorregional en el 35% de los casos y 20% a distancia, lo que significa que el porcentaje de recurrencia es mayor en comparación con estudios realizados a nivel latinoamericano, que indican una recurrencia global del 30%. En este estudio llama la atención que el porcentaje de recurrencia es mayor en el estadio IIB que en el IIIA, lo que pudiese estar condicionado por el tipo heterogéneo de manejo que se le da a las pacientes.

Asimismo, la recurrencia se dio en promedio a los 12.28 meses de diagnosticada la enfermedad, lo que coincide con la autora anteriormente citada, que señala que la mayoría de las recaídas ocurren en los tres primeros años desde el diagnóstico y las pacientes que no recaen en estos primeros años muestran un pronóstico similar a las que tienen tumores RE positivos.

De igual manera, varios estudios (Garcés et al., (2012), Giuliano et al., (2018), Prowell & Pazdur, (2012), Acevedo D, (2013)) han demostrado que, las metástasis suelen ocurrir más frecuentemente a nivel visceral que a nivel óseo, a diferencia de otros subtipos histológicos, siendo el pulmón y el sistema nervioso central la primera localización de metástasis en pacientes con tumores triple negativos, mientras que en tumores HER2 positivos la localización más frecuente fue el hígado y en tumores RE positivos fue el hueso. En los resultados de nuestra investigación encontramos que la recurrencia más frecuente fue a nivel

pulmonar, en el 30% de las pacientes, pero la afectación del SNC ocupa el cuarto lugar (7.5% de los casos).

También, se analizó la asociación de la recurrencia con variables consideradas factor de riesgo para cáncer de mama obteniendo que la recurrencia locorregional está directamente relacionada con los intervalos de seguimiento de las pacientes, así mismo se afirma que hay relación entre los estadios clínicos y la recurrencia. De igual manera, hay asociación directa con el tipo histológico del tumor, los ganglios linfáticos positivos y edad de las pacientes.

Citando a Burstein M, et.al, Cisternas, (2019) señala que, en lo que respecta al tratamiento quirúrgico, quizás se podría plantear como tratamiento radical por la agresividad y el pronóstico desfavorable que presenta este tipo de tumores. Sin embargo, en varios estudios, en donde se evalúa la tasa de recurrencias loco-regionales cuando se opta por un tratamiento conservador, se ha observado que no hay diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia entre los distintos subtipos tumorales (Luminales, HER2 y CMTN).

Además, encontramos que las pacientes que se sometieron a MRM fueron las que menos recurrencia locorregional tuvieron (15%) en contraste con las que fueron sometidas a cirugía conservadora donde el 40% hizo recurrencia locorregional.

(Jackisch et al., 2015), han determinado que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global son más cortas en pacientes con CMTN.

En este estudio se determinó que el período libre de enfermedad fue 12.3 meses siendo el mayor tiempo estimado de supervivencia de 17 meses; el porcentaje de mortalidad fue del 16% con el mayor tiempo estimado de sobrevida de 22 meses.

XI.- Conclusiones

El cáncer de mama subtipo molecular triple negativo corresponde al 17% de las mujeres diagnosticada con cáncer de mama en el HBCR.

En este estudio, se ha demostrado la relación del CMTN con diversos factores de riesgo genéticos, en los que destaca la edad promedio de diagnóstico (54 años), la menarca y las que tiene antecedentes familiares de primer y segundo grado para cáncer de mama. Y factores de riesgo no genéticos como el bajo nivel académico en la mayoría de las pacientes y su relación con los años de lactancia, sin encontrar relación al compararse con el uso de anticonceptivos ni la paridad de las pacientes.

El tipo histológico más involucrado es el carcinoma ductal infiltrante, siendo el estadio clínico IIIB el de mayor frecuencia. En su mayoría las pacientes recibieron más de una línea de quimioterapia recibiendo terapia FAC como primera línea, seguida taxanos. Algunas pacientes fueron manejadas con hormono – terapia dentro de su esquema terapéutico, lo que no se considera un manejo eficaz para el CMTN. Además, encontramos que la mayoría de las pacientes de este estudio fueron valoradas una o dos veces por año.

El carcinoma ductal infiltrante se asoció más a herencia, ganglios linfáticos positivos y recurrencia en comparación al carcinoma lobulillar. Más de la mitad de las pacientes tuvieron recurrencia global. La recurrencia locorregional estuvo directamente relacionada con los intervalos de seguimiento de las pacientes, estadios clínicos, tipo histológico del tumor, los ganglios linfáticos positivos y edad de las pacientes. Siendo la recurrencia más frecuente a nivel pulmonar. El estadio IIB tuvo mayor recurrencia global que el IIIA. Las pacientes que se sometieron a MRM fueron las que menos recurrencia locorregional tuvieron, en contraste con las que fueron sometidas a cirugía conservadora.

Se determinó que el período libre de enfermedad fue 12.3 meses y el porcentaje de mortalidad del 16%, lo que indica que el CMTN se comporta como el subtipo más agresivo y de peor pronóstico, tal como lo expresan otros autores.

XII.- Recomendaciones

Dar seguimiento a las pacientes incluidas en este estudio para logra tener tasas globales de supervivencia, recurrencia y mortalidad de las pacientes con subtipo triple negativo para contribuir a las estadísticas nacionales.

Valorar y discutir uso de quimioterapia neoadyuvante en las pacientes con estadio IIB

Protocolizar el manejo de cáncer de mama por subtipos moleculares.

IX.- Bibliografía

- Acevedo D, J. A. (2013). *Factores pronósticos de metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama triple negativo estadio III* (p. 43).
- Aguilar, J., Guerrero, J., Vigil, C., Ponce, J., Montenegro, M., & Laines, R. (2014). *Características radiológicas del cáncer de mama triple negativo. Radiological features of triple-negative breast cancer. cm*, 45–47. http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/v4n2_2014/pdf/a07v4n2.pdf
- Amores G., A. . (2019). *Cáncer de mama triple negativo con sus características mamográficas y ecográficas, y factores asociados. SOLCA-Cuenca 2009-2016* (p. 64).
- Baulies Caballero, S. (2014). *Factores predictivos de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama*. Universidad Autónoma de Barcelona.
- Brenes F, M. A., & Vargas P, N. (2015). Cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos: Perfil clínico y anatomopatológico. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, LXXII*, 69–72.
- Carey, L., Perou, C., & Livasy, C. (2006). Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 295(21), 2492–2502. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2492>
- Chen, S., & Parmigiani, G. (2007). Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of Clinical Oncology*, 25(11), 1329–1333. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>
- Cisternas, T. (2019). Cáncer de mama Triple Negativo. *Revista Argentina de Mastología*, 38(138), 55–78.
- Coates, A., Winer, E., Goldhirsch, A., Gelber, R., Gnani, M., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., & Senn, H. (2015). Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncology*, 26(8), 1533–1546. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221>
- Garcés, M., Pinto, J., Marcel, M., & Gómez, H. (2012). Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial. *Carcinos*, 2(1).
- García, S. (2018). *Caracterización molecular del cáncer de mama precoz triple negativo mediante la técnica proteómica Swath-MS*.
- Giuliano, A. E., Edge, S. B., & Hortobagyi, G. N. (2018). Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 25(7), 1783–1785. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6486-6>
- GLOBOCAN. (2018). *Global Cancer Observatory*. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
- González, H. (2015). *Correlación entre los diagnósticos citológicos, ecográficos e histológicos de las enfermedades mamarias diagnosticadas en el Hospital Militar*

Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, en el periodo comprendido de enero del año 2012 a noviembre 2014 [UNAN- Managua].
<http://repositorio.unan.edu.ni/8392/1/98071.pdf>

- Harris, J., Lippman, M., Morrow, M., & Osborne, C. (2010). *Enfermedades de la Mama* (Cuarta).
- Hayes, D., & Thor, A. (2002). c-erbB-2 in breast cancer: development of a clinically useful marker. *Seminars in Oncology*, 29(3), 231–245.
<https://doi.org/10.1053/sonc.2002.32899>
- Hernández- Alvarez, C., Romo-Aguirre, C., & Ortiz, C. (2017). Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Ángeles Pedregal. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 15(4).
- Hernández P, J. R. (2013). *Cáncer de mama triple negativo. Experiencia en pacientes del INCAN*. Instituto Nacional de Cancerología.
- Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, M. (2014). *Metodología de la investigación* (M. Hill (ed.); Sexta).
- Hoda, S. A., Brogi, E., & Koerner, F. (2017). *Patología mamaria de Rosen* (AMOLCA (ed.); Cuarta Edición).
- Horvath, E., Bañuelos R, O., Silva F, C., Mondaca V, J., González M, P., Gallegos A, M., Galleguillos P, M. C., Pinochet T, M. Á., Fernández G, M., Junemann U, K., & Camacho N, J. (2012). Cáncer mamario triple negativo: ¿Cómo se ve en imágenes? *Revista Chilena de Radiología*, 18(3), 97–106. <https://doi.org/10.4067/S0717-93082012000300003>
- Jackisch, C., Harbeck, N., Huober, J., von Minckwitz, G., & Gerber, B. (2015). 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: Evidence, Controversies, Consensus - Primary Therapy of Early Breast Cancer: Opinions Expressed by German Experts. *Breast Care (Basel)*, 10(3), 211–219.
<https://doi.org/10.1159/000433590>
- Martínez, S. (2016). *Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años e influencia de los marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico de las pacientes diagnosticadas durante enero de 2014 a julio de 2015 en el servicio de ginecología oncológica del HBCR*. UNAN - Managua.
- Nafissi, N., Faraji, M., Hosseini, M., Shojaee, L., Ziaei, F., & Esmaili, M. (2018). Relationships between reproductive risk factors for breast cancer and tumor molecular subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev*, 19(7), 1767–1770.
- NCC. (2019). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. In *National comprehensive Cancer Network: Vol. Version 3* (p. 216).
- Oakman, C., Viale, G., & Di Leo, A. (2010). Management of triple negative breast cancer. *The Breast*, 19(5), 312–321. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.03.026>
- Peto, R., Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Pan, H., Clarke, M., Cutter, D., Darby, S., McGale, P., Taylor, C., Wang, Y., Bergh, J., Di Leo, A., Albain, K., Swain, S., Piccart, M., & Pritchard, K. (2012). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 379(9814), 432–444.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)

- Phipps, A., Chlebowski, R., Prentice, R., McTiernan, A., & Wactawski-Wende, J. Kuller, L. (2011). Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 103(6), 470–477.
- Poveda, J. (2017). *Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016 - Enero 2017*. <http://repositorio.unan.edu.ni/4374/1/96863.pdf>
- Prowell, T., & Pazdur, R. (2012). Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 366(26), 2438–2431. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1205737>
- Quirós-alpízar, J. L., Jiménez-rodríguez, Y., Jiménez-montero, E., & Monge-viquez, M. (2010). Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria : incidencia y características clínico-patológicas. *Acta Medica Costarricense*, 52(2), 90–95.
- Rakhas, E., El-Sayed, Green, A., Lee, A., Robertson, J., & Ellis, I. (2007). Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cáncer*, 109(1), 25–32. <https://doi.org/10.1002/cncr.22381>
- Rodríguez, J., URIBE, J., QUIJADA, J., RIVAS, J., ANZOLA, M., & ZERPA, D. (2016). Incidencia de recurrencia local su relación con los subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama. *Revista Venezolana de Oncología*, 28(3), 140–146.
- Selva, X. (2019). *Evolución de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón 2016 a 2017* (p. 63). UNAN-Managua. <http://repositorio.unan.edu.ni/11148/1/100026.pdf>
- Sentís Crivellé, M., & Tortajada Giménez, L. (2012). Características de imagen del carcinoma triple negativo. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 25(1), 22–31. [https://doi.org/10.1016/S0214-1582\(12\)70005-1](https://doi.org/10.1016/S0214-1582(12)70005-1)
- Sharma, P., López-Tarruella, S., García-Saenz, J., Ward, C., Connor, C., Gómez, H., Prat, A., Moreno, F., Jerez-Gilarranz, Y., Barnadas, A., Picornell, A., Del Monte-Millán, M., Gonzalez-Rivera, M., Massarrah, T., Pelaez-Lorenzo, B., Palomero, M., González Del Val, R., Cortes, J., Fuentes, H., ... Martin, M. (2017). Efficacy of Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: Combined Analysis of Two Cohorts. *Clinical Cancer Research*, 23(3), 649–657. <https://doi.org/10.1158/1078-0432>
- Tapia, M., Feltri, A., Tovar, M., García, I., Guida, V., & Fernandez, A. (2019). Características clínico patológicas del cáncer de mama triple negativo. Revisión de cinco años. *Revista Venezolana de Oncología*, 31(3).
- Zaharia, M., & Gómez, H. (2013). Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 30(4), 649–656. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000400018&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Anexos

COMPORTAMIENTO CLINICO DE LAS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CA DE MAMA TRIPLE NEGATIVO. HBCR. 2017-2018

Dra. Ligna Zeledón Granera

Datos de Ingreso

1. Código
2. Edad:
3. Teléfono:
4. Ingreso familiar:
5. Comunidad:
6. Municipio:
7. Departamento:
8. Valoración por 1ra vez:
9. Valoración por oncología 1ra vez:
10. Número de Veces que visita al médico por año:
11. Origen de referencia
12. Raza
13. Grado académico: (1 No sabe leer/ 2 Bachiller/ 3 Superior)
14. Diagnóstico de referencia

Datos G-O

1. Menarca:
2. IVSA:
3. Numero de Compañeros Sexuales
4. Ciclo menstrual:
5. Edad Inicio de anticonceptivos
6. Tipo anticonceptivo:
7. Ciclo de rotación de anticonceptivos en años:
8. Número de embarazos a términos (más de 37 semanas)
9. Número de embarazos pretérminos (menos de 37 semanas)
10. Edad del primer embarazo:
11. Número de Hijos:
12. Años de lactancia materna:
13. Antecedente de cáncer en familia: si es positiva
 1. A qué edad se diagnosticó:
 2. Qué tipo de cáncer es:

Características imagenológica

1. Edad de primera mamografía
2. Diagnóstico de primera mamografía:
3. características del tumor por mamografía:

1. Edad del primer ultrasonido
2. Diagnostico por ultrasonido
3. características del tumor por ultrasonido

Características del tumor:

1. Estadío clínico al inicio TNM:
2. Tratamiento Local: (**1** : Cx Conservadora/ **2** M S / **3** M+R/ **4** quimioterapia neoadyuvante)
Si la respuesta es 4.
 - a. Cuantos ciclos
 - b. Se opero post qt. 1 si/2 no
3. Cirugía Axiliar: (**1** Biopsia de linfonodo centinela/ **2** Disección axiliar de linfonodos/ **3** ambas/ **4** ninguna)
4. Tamaño definitivo de tumor:
5. Margen quirúrgico en mm:
6. Carcinoma ductal : 1 SI / 2 NO
7. Carcinoma Lobulillar : 1 SI / 2 NO
8. Nódulos con metástasis:
9. Nódulos examinados:
10. Estadío Patológico
 - a. T:
 - b. N:
 - c. M:
 - d. Estadío patológico:
11. Tipo de tumor en definitiva (ductal, lobular, otros)
12. Grado (Blomm-Richardson):
13. Recurrencia: (**1** Regional/ **2** Regional y local/ **3** distante)
14. fecha del resultado de 74nmunohistoquímica.
15. Describa el esquema de tratamiento definitivo

	Mamografi a Dx	citología Diagnostic a	Biopsi a	IH Q	Primer a Quimio	Cirugí a	Radioterapi a	M	R	RR
Fecha										

M> Muerte/ R Resolución/ RR recurrencia

Historial Hospitalar Numero de ingreso hospitaes:

	Ingreso 1	Egreso 1	Ingreso 2	Egreso 2	Ingreso 3	Egreso 3						
Fecha												

Historial de laboratorios

	Ingreso	Semana 1	S2	S3	Mes1	M2	M3	M4	M5	M6
Hto										
Hb										
VCM										
HCM										
CHCM										
Leucocitos										
Plaquetas										
AST										
ALT										
Albumina										
Globulinas										
Creatinina										
BUN (nitrógeno)										
TP										
TPT										

Historial imagenológico:

Tipo de estudio	Ingreso	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24
RX TORAX									
SOM									
US ABDOMINAL									
US PELVICO									
TAC									
MAMOGRAFIA									
US MAMA									
OTRO (CUELLO, BIOPSIA, ETC)									

FIRMA:

Relación Tipo de cáncer – Antecedentes familiares

Medidas simétricas			
		Valor	Sig. aproximada
	Phi	.213	.035
Nominal por nominal	V de Cramer	.213	.035
	Coeficiente de contingencia	.208	.035
N de casos válidos		124	

Relación Tipo de cáncer – Ganglios tomados

Medidas simétricas			
		Valor	Sig. aproximada
	Phi	.226	.023
Nominal por nominal	V de Cramer	.226	.023
	Coeficiente de contingencia	.220	.023
N de casos válidos		124	

Relación Tiempo de recurrencia – Tipo de recurrencia

Medidas simétricas			
		Valor	Sig. aproximada
Nominal por nominal	Phi	.647	.000
	V de Cramer	.374	.000
	Coeficiente de contingencia	.543	.000

Relación Tiempo de seguimiento – Tipo de recurrencia

Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada
Nominal por nominal de casos válidos	Phi	.336	.010
	V de Cramer	.238	.010
	Coeficiente de contingencia	.319	.010
N de casos válidos		124	

Relación Estadío clínico – Tipo de recurrencia

Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada
Nominal por nominal	Phi	.603	.000
	V de Cramer	.348	.000
	Coeficiente de contingencia	.516	.000
N de casos válidos		124	

Relación Tipo histológico – Tipo de recurrencia

Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada
Nominal por nominal	Phi	.345	.361
	V de Cramer	.244	.361
	Coeficiente de contingencia	.326	.361
N de casos válidos		124	

Relación Ganglios tomados – Tipo de recurrencia

Medidas simétricas			
		Valor	Sig. aproximada
	Phi	.279	.009
Nominal por nominal	V de Cramer	.279	.009
	Coeficiente de contingencia	.269	.009
N de casos válidos		124	

Relación Tratamiento de primera línea – Tipo de recurrencia

Medidas simétricas			
		Valor	Sig. aproximada
	Phi	.319	.088
Nominal por nominal	V de Cramer	.184	.088
	Coeficiente de contingencia	.304	.088
N de casos válidos		124	

Relación Edad por rangos – Tipo de recurrencia

Medidas simétricas			
		Valor	Sig. aproximada
	Phi	.420	.037
Nominal por nominal	V de Cramer	.242	.037
	Coeficiente de contingencia	.387	.037
N de casos válidos		124	

Relación mortalidad – estadíos clínicos

Medidas simétricas			
		Valor	Sig. aproximada
	Phi	.582	.000
Nominal por nominal	V de Cramer	.582	.000
	Coeficiente de contingencia	.503	.000
N de casos válidos		124	