



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

Supervivencia a 5 años de mujeres diagnosticadas con cáncer
de mama triple negativo 2018-2022.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

Dr. EDSEL YECID CORTES CORTES

ASESOR EXPERTO:

Dra. Aidé Irasema Manny Zitle

ASESOR METODOLOGICO

Dra. Alma Carolina Flores Hernández

PUEBLA, PUEBLA FEBRERO 2024

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer de Puebla, con el título: “Supervivencia a 5 años de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo 2018-2022” por el Dr. Edsel Yecid Cortés Cortés y bajo dirección de la Dra. Aidé Irasema Manny Zitle y la Dra. Alma Carolina Flores Hernández. Se hace constar que el contenido científico y la estructura metodológica han sido revisados de acuerdo a los lineamientos establecidos, por lo que se autoriza su impresión.

Dra. Aidé Irasema Manny Zitle

Asesor experto.

Medico Adscrito de Ginecología oncológica.

Dra. Alma Carolina Flores Hernández

Asesor Metodológico

Medico adscrito del área de planificación familiar

Biol. María de Lourdes Hurtado Hernández.

Coordinadora de investigación

Hospital de la Mujer Puebla

Dr. Felipe Octavio Gamiño Márquez

Jefe de Enseñanza e Investigación

Hospital de la Mujer Puebla

AGRADECIMIENTOS

Nuestras vidas están plagadas de retos y sin duda alguna, uno de los más grandes fue la especialidad médica, agradezco a Dios que me ha permitido avanzar en esta etapa, me dio la fortaleza, me hizo más valiente, me guio ante las situaciones presentadas y sobre todo por permitirme en el camino a los maestros de vida que ayudaron a cumplir este gran sueño.

Al Hospital de la Mujer Puebla y Hospital General de Acapulco, instituciones que toda mi vida llevare en el alma, por abrirme sus puertas y haberme permitido formarme y crecer como médico especialista.

A mis asesores de tesis: Dra. Carito y Dra. Manny, que desde un principio no dudaron en brindarme su apoyo constante, su paciencia y su profesionalismo para la realización de este trabajo de investigación.

A todos y cada uno de mis maestros, que con su manera particular de enseñar lograron transmitir en mi ese amor y respeto a la Ginecología y Obstetricia, gracias por su paciencia, por su entrega, por sus conocimientos y por su ejemplo, espero de corazón poder honrarlos en el camino que espera por mí.

A mi familia, en especial a mis amados padres, Estela y Argimiro, a mis hermanos, mis chiquitos y mi segunda familia de Puebla: Estelita e hijos, gracias por acompañarme desde el primer momento de esta travesía, por siempre brindarme su apoyo incondicional, por tantas noches de desvelos y preocupaciones hacia mí, sobre todo, agradezco de corazón su confianza.

Jonathan, a ti! Por nunca soltarme, por prestarme tu hombro siempre que estaba por caer, por tu ayuda incondicional y desinteresada, gracias por acompañarme en cada paso.

A cada uno de mis coRs (R1-R4), Rs chiquitos, solo nosotros sabemos que significa ver un amanecer después de una guardia mortal y triunfante, simplemente no tengo otras palabras para describir esa sensación y sentimiento hacia ustedes, ¡infinitas gracias!

Índice general

Resumen	5
Introducción	6
Antecedentes	7
Antecedentes generales	7
Objetivos	49
Generales	49
Específicos	49
Material y métodos	50
Resultados	53
Discusión	66
Conclusión	70
Bibliografía	71

Resumen

Introducción. El cáncer de mama triple negativo se define por falta de expresión de receptores estrogénicos, progestágeno y de HER2/Neu. Representan aproximadamente el 23% de todos los tipos de cáncer mamario. El cáncer de mama triple negativo tiene mal pronóstico, con pocas opciones de tratamiento. **Objetivo:** Determinar la sobrevivencia a 5 años de las pacientes diagnosticadas por cáncer de mama triple negativo durante el periodo del 2018-2022 en el complejo médico del sur de la ciudad de Puebla. **Metodología:** Estudio transversal, descriptivo, observacional de correlación, por conformación de grupo, homodemico. Con 164 pacientes y expediente activo con cáncer de mama durante 2018, en el complejo médico del sur de la ciudad de Puebla por el servicio de ginecología oncológica; 43 pacientes se diagnosticaron mediante inmunohistoquímica como cáncer de mama triple negativo. **Resultados:** Obteniendo una prevalencia del 26.2% y una supervivencia del 58.1%, la edad predominante fue 36-45 años (30.23%). Los principales factores de mal pronóstico detectados fueron, estadio clínico al momento del diagnóstico IIIB (23.3%), grado histológico II (46.5%), tiempo de recurrencia al año (18.6%), presencia de tumores mayores a 5 cm (47%), desarrollo de metástasis viscerales principalmente a pulmón, hígado y sistema nervioso central (41.9%) y los factores que condicionaron un resultado adverso directamente en la supervivencia de las pacientes: invasión ganglionar positivo en resultados de patología (67.4%) con una $P=0.002$ e invasión linfática (55.8%) $P=0.002$, demostrando mayor mortalidad en ambos grupos y en base al tratamiento recibido, ya que se reportó una mayor supervivencia en pacientes que recibieron ambos tratamientos (72.1%), medico (quimioterapia adyuvante o neoadyuvante o radioterapia) más tratamiento quirúrgico, mediante cuadrantectomía y/o mastectomía radical, con una $P=0.008$. **Conclusión:** aunque la supervivencia del cáncer de mama triple negativo es baja y con mal pronóstico, es importante continuar con la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos, validar biomarcadores específicos que pueden utilizarse en la predicción del pronóstico y en la identificación de posibles blancos terapéuticos.

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más diagnosticada en las mujeres a nivel mundial, y tan sólo la tercera más frecuente antes del cáncer de colon y pulmón sobre las primeras causas de mortalidad asociadas a neoplasias en mujeres. Se estiman alrededor de 1.7 millones de casos nuevos cada año y fallecen alrededor de 522,000 mujeres por esta enfermedad.^{6,11}

En México, el cáncer de mama se ha comportado de forma muy diferente a los países de primer mundo; teniendo un incremento constante, tanto en su incidencia, como en su mortalidad desde la década de 1990. Según el informe del departamento de epidemiología de la Secretaría de Salud en el año 2020, el cáncer de mama fue la enfermedad más frecuente (15.3%) y la primera causa de muerte en mujeres, con un estimado de 29 mil 929 nuevos casos y siete mil 931 muertes con una tasa de incidencia de 40.5 y de mortalidad de 10.6 por 100 mil¹⁴.

En el año 2000 el Dr. Charles Perou publicó a través de la revista Nature una nueva propuesta de clasificación del cáncer de mama, pero esta vez desde el punto de vista de la biología molecular, identificando cuatro subtipos en función de los perfiles de expresión genética/hormonal: luminal A, luminal B, HER2 positivo y basal like/triple negativo con claras diferencias en pronóstico y respuesta al tratamiento¹.

El cáncer de mama triple negativo constituye entre el 10-20% de todos los tipos de cáncer mamario. Son tumores que por definición muestran falta de expresión de receptores estrogénicos, progestágenos y de erbB2 (her2/neu)².

Por cada millón de casos de cáncer de mama que cada año se diagnostican en el mundo, aproximadamente 170,000 corresponden al cáncer de mama triple negativo^{2,3}.

Su comportamiento es agresivo con altas tasas de recurrencia a distancia, siendo la población joven la más afectada (menores de 45 años), con una prevalencia de 39% en afroamericanas, seguidas por mujeres de origen hispano. En Latinoamérica representa la causa de 20% de todas las muertes por cáncer de mama^{2,4}.

Antecedentes

Antecedentes generales

Generalidades del cáncer

Existe una paradoja relacionada al cáncer; es una enfermedad genética pero no siempre hereditaria: razón desde el punto de vista genético porque puede ser rastreada a partir de la presencia de alteraciones en genes específicos, pero en la mayor parte de los casos no pueden ser transmitidos de padres a hijos pues en una enfermedad hereditaria, el defecto genético se halla en los cromosomas de uno de los padres y se transmite al cigoto. En cambio, las alteraciones genéticas que conducen a la mayoría de los cánceres surgen en el DNA de una célula somática durante la vida del individuo afectado. A causa de estos cambios genéticos, las células cancerosas proliferan de manera incontrolable y producen tumores malignos (neoplasias) que invaden el tejido sano circundante. Mientras el crecimiento del tumor permanezca localizado, la enfermedad casi siempre puede tratarse y curarse mediante la extirpación quirúrgica de la neoplasia. Sin embargo, los tumores malignos son propensos a la metástasis, es decir, a diseminar células que se separan de la masa original, ingresan a la circulación linfática o sanguínea y se extienden a sitios distantes del cuerpo, donde establecen tumores secundarios que pueden ser letales, pues estos en la mayoría de los casos ya no son susceptibles a la extirpación quirúrgica^{1, 2, 3}.

Por su defecto en la salud humana y por la esperanza de desarrollar una curación, el cáncer ha sido el centro de un enorme esfuerzo de investigación durante decenios. Aunque tales estudios han concluido a un avance notable en la comprensión de las bases celulares y moleculares del cáncer, han tenido poca repercusión en la prevención de la aparición tumoral o el aumento de la probabilidad de sobrevivir a la mayor parte de los tumores cancerosos. Los tratamientos actuales, como la quimioterapia y la radiación, carecen de la especificidad necesaria para destruir a las células cancerosas sin ocasionar graves efectos colaterales que acompañan a estos tratamientos. Como resultado, los pacientes casi nunca pueden ser sometidos a dosis bastante elevadas de fármacos o radiación para destruir todas las células tumorales que hay en su cuerpo. Los investigadores en cáncer han trabajado durante muchos años para desarrollar tratamientos más eficaces y menos debilitantes^{4, 5}.

Oncología de la glándula mamaria

Epidemiología en México y el mundo

El cáncer de mama es la neoplasia más diagnosticada en las mujeres a nivel mundial, y tan sólo la tercera más frecuente antes del cáncer de colon y pulmón sobre las primeras causas de mortalidad asociadas a neoplasias en mujeres. Se estiman alrededor de 1.7 millones de casos nuevos cada año y fallecen alrededor de 522,000 mujeres por esta enfermedad^{6, 11}.

Desde el año 2000 en América Latina, la Organización Mundial de la Salud (OMS) registro que la principal predisposición era el aumento de cáncer de mama. En 2008, la Organización Panamericana Sanitaria (OPS) informó que se diagnosticaron en este lugar 320,00 casos y se evaluó para el 2030 un incremento de 60%^{12, 13}.

En Estados Unidos de América durante el 2006 fueron diagnósticas 212,920 mujeres con cáncer de mama y 14,970 de éstas perecieron por la patología. Las estadísticas mundiales arrojan que el cáncer de mama es 150 veces más habitual en mujeres que en hombres; con 1,720 casos de este cáncer diagnosticado en hombres durante ese mismo año^{6, 11}.

Se estima que el 13.22% de las mujeres nacidas en Estados Unidos de América serán diagnosticadas con de cáncer de mama durante su vida, lo que lo convierte en una posibilidad de por vida en ocho de cada diez casos⁷.

Se ha observado que desde la década de 1990 la mortalidad parece estar disminuyendo significativamente en países de primer mundo, la intuición del uso frecuente de las mastografías de búsqueda permite la detección temprana del cáncer, así como nuevos avances en l terapia adyuvante de esta enfermedad^{11, 39}.

El 45% de los casos en países de ingresos bajos y/o medianos recursos (765,000) y 55% del total de muertes por cáncer de mama, ocurren en estos países (287,100) por lo que también se reporta también que la tasa de mortalidad global es de 13.2 por cada 100,000 con un rango de 8.8 en Asia y 19.7 en Europa occidental¹¹.

En México, el cáncer de mama se ha comportado de forma muy diferente a los países de primer mundo; teniendo un aumento continuo, tanto de la incidencia, como en su mortalidad desde la década de 1990¹⁴.

Según el informe del departamento de epidemiología de la Secretaría de Salud, la aparición de nuevos casos se incrementó entre los años 2000 y 2013, repuntando de 10.76 casos por cada 100,000 habitantes a 26.1 por cada 100,000 mujeres mayores de 25 años, estimando 23,873 nuevos casos en el año 2013, una cifra verdaderamente abrumadora¹⁴.

Ante este evidente incremento, es de exigencia reportar un subregistro que explique la diferencia sustancial de este fenómeno arrojando la influencia de diversos factores como son el envejecimiento poblacional, la “occidentalización” del estilo de vida en las mujeres modernas, la educación y la carente información referentes al cáncer de mama, así como el empobrecido impacto de un programa nacional de detección temprana, destacando además el retraso en la atención en instituciones gubernamentales, por insuficiencia de recursos humanos, materiales y técnicos para el tratamiento en satélite con la falta de unidades mamarias especializadas¹².

Hay significativas diferencias en los reportes de incidencia y mortalidad de la enfermedad entre los estados del norte y centro de la República Mexicana en comparación con los estados del sureste donde vive el mayor porcentaje de la población indígena¹⁴.

Esta diferencia se debe a la “occidentalización” antes mencionada del estilo de vida que la población ha adoptado; donde ahora las mujeres en general tienen un nivel de escolaridad más alto y trabajan fuera del hogar, con mayor consumo de grasas saturadas, tabaco y alcohol, sedentarismo, sobrepeso, retraso en el primer embarazo siendo este en una edad tardía de hasta 30 o más años, ausencia o periodos cortos de lactancia materna, además del uso excesivo de agentes hormonales en la menopausia o en la anticoncepción; ocasionando que el cáncer de mama aparezca con mayor frecuencia en zonas donde las mujeres presentan las características mencionadas; mientras que los estados menos desarrollados donde las mujeres siguen un modelo de labores en el hogar, y donde a veces los recursos no son tan suficientes

para ser invertidos en un consumo de alimentos altos de grasas saturadas, trabajan físicamente en el campo, tienen hijos a edad temprana y los lactan por largos periodos, la enfermedad es menos común pero, paradójicamente, cuándo ocurre, el nivel de escolaridad es pobre y la carencia de recursos económicos y de cobertura de servicios de salud, ocasiona que la mortalidad sea aún más elevada que en la población de mujeres antónima antes mencionada^{14, 16}.

Debe agregarse que, en nuestro país, ha habido un aumento puntual en la esperanza de vida desde el año de 1970, donde la edad promedio de las mujeres se ha estadificado en 77 años, y la de los varones en 75 años. Ocasionado un envejecimiento poblacional, que incorpora anualmente una cantidad importante de mujeres a la edad de riesgo (mayores de 40 años), calculando que en el año 2020 haya alrededor de 30 millones de mujeres en este grupo de riesgo¹⁶.

Ante los nuevos reportes, el cáncer de mama en México se diagnostica en una edad promedio de 52.5 años, una década por debajo de población de Estados Unidos, Canadá y Europa occidental^{15, 16}.

Los nuevos casos de cáncer de mama aumentan proporcionalmente con el incremento de la edad, por lo que sólo por el envejecimiento poblacional, habrá un marcado aumento en el número de casos de cáncer de mama en las próximas décadas; agregando que, en nuestra población, el cáncer de mama es más común en mujeres menores de 40 años (13.3%) que en población norteamericana o europea¹⁵.

El efecto económico de la enfermedad depende no solo del alto costo de los métodos de diagnóstico y tratamiento, sino en la afección de los años de vida más productivas de las mujeres, por lo que no se puede refutar la afirmación de que el costo del tratamiento es mucho mayor en estadios localmente avanzados y metastásicos, que son los más prevalentes en nuestro país¹¹.

El Instituto Nacional de Salud Pública ha manifestado que cada mujer que muere por cáncer de mama pierde 21 años de vida saludable, impactando en el costo económico para el país, además del trauma familiar y social que trae la ausencia de una madre en la familia cuando los hijos habitualmente se encuentran en la niñez y/o adolescencia¹⁷.

A principios del 2007, el actual retirado Seguro Popular incluyó el cáncer de mama en el programa de “gastos catastróficos”, promoviendo el libre acceso al tratamiento integral de esta patología para la población no derechohabiente de seguridad social. Actualmente el Instituto Mexicano del Seguro Social ha puesto a disposición centros tamizaje de cáncer de mama y la Secretaría de Salud ha habilitado centros denominadas “DEDICAM” en diferentes estados de la república, pero con resultados de poco alcance en frenar al problema de salud pública que se ha convertido, debido a que la enfermedad es detectada durante estadios avanzados en un 55.9% y, 10.5% en etapas ya metastásicas por lo que se concluye que, si bien el acceso universal al tratamiento es eficiente, aún no se ha logrado perfeccionar la detección oportuna en fases tempranas^{17, 18, 19}.

Factores de riesgo

La aparición de cáncer de mama se comporta de manera diferente a nivel global, y hay factores de riesgo que pueden abordarse mediante la prevención y la promoción de la salud. Alrededor del 50% de todas las mujeres que serán diagnosticadas poseen estos factores de riesgo que son bastante reconocibles, independientemente de la edad y el sexo. Existen factores hormonales y reproductivos, así como el estilo de vida, la dieta, y el medio ambiente, están asociados con el riesgo. Además de los antecedentes familiares o personales de esta neoplasia, otro factor predisponente es el antecedente de enfermedad benigna de la mama²⁰.

Las metas propuestas por la Organización Mundial de la Salud tienen como objetivo garantizar una vida saludable promoviendo el bienestar de todas las personas de todas las edades, sin discriminar las desigualdades de género²¹.

En el tema específico del cáncer de mama, se sabe que las intervenciones comunitarias dirigidas a la población adulta pueden tener un impacto en la detección temprana y la prevención primaria²².

Estas actividades incluyen la prevención y técnicas educativas para concientizar a la población sobre los factores de riesgo, así como promover de estilos de vida saludables, ya que la falta de actividad física y la obesidad aumentan la probabilidad de que una mujer desarrolle, de forma fortuita, cáncer de mama. Se recomienda que la educación sobre el cáncer de mama se centre en la concientización sobre cuáles son las características normales de sus mamas y buscar atención médica de forma oportuna en caso de descubrir alguna anormalidad, de la misma forma acudir periódicamente al médico para revisiones clínicas y radiológicas. Así también la inserción de líderes comunitarios (comisarios, delegados o maestros) en estos programas, y el refuerzo en capacitación del personal de salud que se encuentre en el primer contacto como médicos generales adscritos a unidades de primer nivel, médicos y enfermero (as) pasantes en servicio social comunitario, así como intervenciones en escuelas^{23, 24, 25}.

Las evidentes desigualdades de la población al acceso de atención médica primaria para el cáncer de mama, son reportado estadísticamente como años de vida perdidos por muerte prematura y pérdida de calidad de vida por discapacidad, resultados de las terapias terapéuticas una vez que el cáncer se ha manifestado, por lo que se deben implementar acciones específicas la identificación de factores de riesgo, la detección, el diagnóstico temprano y la referencia oportuna²⁶.

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes:

Exposición a estrógenos, endógenos, exógenos y factores reproductivos

Se conoce que el cáncer de mama es hormonodependiente, con mayores concentraciones y duración de exposición a estrógenos relacionados con riesgos aumentados. Por ejemplo, en mujeres postmenopáusicas, las concentraciones séricas elevadas de estrógenos se correlacionan con un mayor riesgo. Dentro de los factores hormonales y reproductivos se

incluyen menarca temprana, menopausia y nuliparidad tardías o edad superior a 30 años al nacimiento del primer hijo. La alta densidad mineral ósea y la elevada densidad mamaria, posiblemente debido a la exposición prolongada a estrógenos endógenos, se asocian también con un mayor riesgo. Por lo tanto, se ha observado, que la lactancia materna protege contra el riesgo de cáncer de mama^{8, 22, 26, 27}.

El papel de los estrógenos exógenos en el riesgo para padecer cáncer de mama es complicado y ha sido ampliamente estudiado. Por lo general se acepta que el uso prolongado de anticonceptivos orales no resulta en ningún aumento significativo en el riesgo del cáncer de mama sobre 40 años de edad. Esta es una sugerencia, sin embargo, el uso común de anticonceptivos orales confiere un incremento ligero en el riesgo. Ya que las consumidoras actuales de estos tienden a ser jóvenes, el incremento en el riesgo absoluto es muy pequeño. Los estudios sobre terapia de sustitución de estrógenos en mujeres posmenopáusicas apoyan un modesto incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama. El riesgo parece aumentar con la duración del uso. El uso a corto plazo de terapia de reemplazo de estrógenos (menos de 4 o 5 años), no están asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama. Además, las mujeres que interrumpieron su uso por más de 5 años parecen no aumentar su riesgo, en comparación con las que nunca han hecho uso de los mismos. El riesgo parece ser más alto con el uso de hormonales combinados (estrógenos más progestina) que con la monoterapia con estrógenos^{22, 23, 26, 27}.

Antecedentes de enfermedad benigna de la mama

Las enfermedades mamarias benignas se dividen en proliferativas y no proliferativas. Las no proliferativas se asocian con un aumento en el riesgo de cáncer de mama. Dentro de las proliferativas sin atipia se puede mencionar la hiperplasia, adenosis esclerosante, papilomatosis difusa, cicatrices radiales y fibroadenomas complejos que dan lugar a un pequeño incremento en el riesgo relativo que oscilan entre 1.5 y 2.0. Las relaciones proliferativas con atipia, ya sea ductales o lobulares, proporcionan aumento hasta cuatro veces el riesgo de cáncer invasor de la mama²².

Estilo de vida y alimentación

La obesidad afecta el riesgo de padecer cáncer de mama de manera diferente en mujeres pre y posmenopáusicas. En las primeras, la obesidad está relacionada con ciclos menstruales más prolongados y aumento de los ciclos anovulatorios, lo que resulta en menor exposición a los estrógenos y disminuye el riesgo de padecer esta enfermedad. En las posmenopáusicas, en quienes la fuente principal de estrógenos es el metabolismo en los tejidos periféricos, la obesidad se relaciona con concentraciones séricas más altas de estrógenos disponibles, y esto conlleva a un riesgo incrementado. Algunos datos sugieren que el nivel de actividad aumentada entre mujeres posmenopáusicas confiere reducción del riesgo de padecer esta neoplasia, Esto puede deberse a la reducción en concentraciones de estrógenos séricos reducidos relacionados con el ejercicio^{29, 31, 32, 33, 34}.

El alcohol y tabaquismo son quizás los factores de riesgo dietéticos más importantes. El consumo moderado de alcohol aumenta las concentraciones de estrógeno endógeno, lo que se asocia con un mayor riesgo de padecer esta neoplasia. Los estudios que examinan la ingesta de grasa saturada y sus riesgos, han arrojado resultados variables, con algunos casos control y estudios cohorte, se demostró un incremento moderado en el riesgo, relacionado en el consumo de grasa dietética^{28, 29, 30}.

Radiación

Algunos tratamientos relacionados con condiciones preexistente, condiciona un fuerte factor de riesgo para cáncer. La radiación ionizante es un ejemplo, cuando se utiliza de dosis media a altas en el tórax, aunado a una edad temprana como la que se indica para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. El riesgo más alto parece presentarse en los individuos expuestos durante la etapa de crecimiento y desarrollo^{27, 28}.

Valoración del riesgo

Existen dos modelos útiles para evaluar el riesgo de cáncer de mama, de los que no se sospecha que conferirían una predisposición genética para desarrollar cáncer de mama. Los modelos de Gail y Claus. Se utilizan para derivar cálculos de riesgo de cáncer de la mama específicos por edad, según la menarca, edad al primer nacimiento vivo, el número de

biopsias mamarias previas, presencia de hiperplasia atípica y el antecedente de parientes de primer grado con cáncer de mama. Debido a que solo se incluyen familiares de primer grado, el modelo de Gail tiende a subestimar el riesgo en mujeres con antecedentes familiares fuerte para esta neoplasia. Puede encontrarse una herramienta para la valoración del riesgo basado en el modelo de Gail en <http://www.cancer.gov/bcrisktool>. Con el modelo de Claus los cálculos se derivan en función de la edad para mujeres que tengan por lo menos un pariente con antecedentes de cáncer mamario⁹.

Existen algunos inconvenientes con el modelo de Gail, uno de ellos es la incapacidad de pronosticar que mujeres de un grupo grande desarrollarán cáncer de mama, el hecho de no tomar en cuenta otros factores de riesgo y no incluir los antecedentes heredofamiliares. Existen modelos más modernos como el de Tyler-Cuzick que combina situaciones genéticas de riesgo con los factores establecidos por Gail e incluye otros parámetros como la paridad, la edad de aparición de la menopausia, la talla, el índice de masa corporal y antecedentes de hiperplasia ductal atípica, sin embargo, ninguno ha aprobado de manera tan extensa e independiente como el modelo de Gail^{9, 35}.

Estudios de imagen

El uso de estudios de imagen como mastografía, ultrasonido, resonancia magnética y estudios moleculares actuales permiten identificar, caracterizar, evaluar la extensión de la enfermedad y monitorear las lesiones mamarias. El estándar de referencia para el diagnóstico de cáncer de mama es el estudio histopatológico previa realización de una biopsia percutánea con aguja de corte y dos sistemas de aspiración con guía estereotáxica o por ecografía, siendo este método el de elección en lesiones no palpables y palpables con sospecha de neoplasia maligna. Si la lesión solo es visible mediante resonancia magnética o examen molecular, se realiza una biopsia mediante este método³⁸.

Mastografía

La mastografía es el único método de imagen que ha evidenciado una reducción del 21% en la mortalidad por cáncer de mama; en países desarrollados, se ha observado que el cribado organizado de base poblacional reduce las tasas de mortalidad en más de un 30%³⁹.

Este estudio tiene una sensibilidad diagnóstica de 77% a 95% y una especificidad del 94% al 97% dependiendo de la densidad mamaria⁴⁰. Aunque estos datos son importantes, la decisión de iniciar y/o mantener un programa de cáncer de mama requiere una evaluación de la rentabilidad del cribado; la mastografía apoya el diagnóstico temprano y el uso de terapias efectivas contra el cáncer de mama, mejorando la supervivencia general de las pacientes y reduciendo el impacto económico de muertes por año. Es importante considerar que el tamizaje puede ocasionar un sobrediagnóstico y de la misma forma indicar tratamientos innecesarios hasta en un 20%, ansiedad en las mujeres y cáncer inducido por radiación según reportes de hasta 1 en 1,000 mujeres tamizadas⁴¹.

Las mujeres que presentan una mastografía anormal sin una masa mamaria palpable también requieren una valoración inmediata. El diagnóstico generalmente se basa en las recomendaciones del médico especialista en radiología que interpreta el estudio. El grado de anomalía se clasifica utilizando el sistema *Brast Imaging and Reporting Data* (BI-RADS)⁴².

<i>Sistema BI-RADS</i>		
<i>Categoría</i>		<i>Recomendaciones</i>
<i>0</i>	Insuficiente para diagnóstico. 13% probabilidad de malignidad	Se recomienda evaluación con imágenes mastográficas adicionales u otros estudios de ultrasonido, también la comparación con estudios previos. Esta categoría no debe ser indicación para realizar una resonancia magnética.
<i>1</i>	Negativo. Ningún hallazgo que reportar.	Mastografía anual en mujeres desde los 40 años.

2	Hallazgos benignos	Mastografía anual en mujeres desde de los 40 años
3	Hallazgos probablemente benignos. < de 2% de probabilidad de malignidad	Se recomienda seguimiento imagenológico a los 6 meses y posterior anual bilateral por 2 años. Con hallazgos inciertos, En esta categoría sólo se recomienda mastografía diagnóstica.
4	Hallazgos con sospecha de malignidad. Con la siguiente subdivisión: <ul style="list-style-type: none"> • 4^a. Baja sospecha de malignidad. • 4^b. Moderada sospecha de malignidad. • 4^c. Alta sospecha para malignidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 (>2 - <95%) • 4^a (>2 - ≤10%) • 4^b (>10 - ≤50%) • 4^c (>50% - ≤95%) Requiere biopsia.
5	Altamente sugestivo de malignidad	Requiere biopsia. VPP >95%
6	Tumor primario conocido Diagnóstico histológico de malignidad.	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento

American College of Radiology, & D. (2013). BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System; Mammography, Ultrasound, Magnetic Resonance Imaging, Follow-up and Outcome Monitoring, Data Dictionary. ACR. American College of Radiology.

Sistema de estadificación

El cáncer de mama generalmente se estadifica mediante el sistema TNM, el cual fue publicado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), modificado en el año 2002¹⁰. Las tasas de supervivencia a 5 años se correlacionan con el estadio del tumor y varían del 99% para mujeres con estadio 0 al 14% para las mujeres que se encuentran en etapa IV⁴³.

Cuadro 2
Sistema de estadificación TNM para el cáncer de mama
Tumor primario (T)
TX. No puede valorarse el tumor primario
T0. Sin evidencia de tumor primario
Tis. Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (DCIS). Carcinoma intraductal <i>in situ</i> .
Tis (LCIS). Carcinoma lobular <i>in situ</i> .
Tis (Paget). Enfermedad de Paget del pezón sin tumor; la que se asocia con tumor se clasifica de acuerdo al tamaño del tumor primario.
T1. Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor.
T1mic. Microinvasión de 0.1 cm o menos en su dimensión mayor.
T1a. Tumor mayor de 0.1 pero no más de 0.5 cm en su dimensión mayor.
T1b. Tumor mayor de 0.5 pero no mayor de 1 cm en su dimensión mayor.
T1c. Tumor mayor de 1 pero no más de 2 cm en su dimensión mayor.
T2. Tumor de más de 2 pero no más de 5 cm en su dimensión mayor.
T3. Tumor de más de 5 cm en su dimensión mayor.
T4. Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a: a) pared del tórax o b) piel, sólo como se describe a continuación:

T4a. Extensión a la pared del tórax.

T4b. Edema (incluyendo “en cascara de naranja”) o ulceración de la piel de la mama, o ganglios satélites en la piel confinados a la misma mama.

T4c. Ambos (T4a y T4b).

T4d. Carcinoma inflamatorio.

Ganglios linfáticos regionales: clasificación clínica (N)

NX. No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo; removidos previamente).

N0. Sin metástasis ganglionares regionales.

N1. Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsolaterales móviles.

N2. Metástasis a ganglios linfáticos ipsolaterales fijos o congelados, o en ganglios linfáticos mamarios en ausencia de metástasis evidentes a ganglios linfáticos axilares.

N2a. Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsolaterales fijos uno a otro (congelados) o a otras estructuras.

N2b. Metástasis sólo en ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales clínicamente aparentes en ausencia de metástasis ganglionares axilares evidentes.

N3. Metástasis a ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsolateral (es) con o sin ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes o en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsolateral (es) clínicamente aparente(s) y en la presencia de metástasis ganglionares axilares clínicamente evidentes o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales con o sin afectación de ganglios mamarios internos o axilares.

N3a. Metástasis a ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) bilateral(es).

N3b. Metástasis a ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsolateral(es) y ganglios linfáticos axilares clínicamente aparentes.

N3c. Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos mamarios internos o axilares.

Ganglios linfáticos regionales: clasificación patológica (pN)

La clasificación se basa en disección ganglionar axilar (ALND) con o sin disección del ganglio centinela (SLND). La clasificación basada en únicamente SLND sin ALND la cual debe asignarse (sn) [por ejemplo; Pn0 (i+) (sn)].

PNX. No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo; removidos previamente, o no removidos para estudio de patología).

PN0. Sin metástasis a ganglios linfáticos; sin exámenes adicionales para buscar células aisladas del tumor (ITC) (ITC, se define como la presencia de células tumorales únicas o pequeños racimos no mayores de 0.2 mm, usualmente detectadas por métodos inmunohistoquímicos o moleculares, pero que pueden verificarse con hematoxilina y eosina (H&E). Las ITC no muestran evidencia por lo general de actividad tumoral (por ejemplo; proliferación, reacción estrómic).)

PN0 (i-). Sin metástasis ganglionares histológicas y negativas por inmunohistoquímica (IHC).

PN0 (i+). Sin metástasis ganglionares histológicas pero positivas por IHC, sin ningún racimo mayor de 0.2 mm de diámetro.

PN0 (mol-). Sin metástasis ganglionares histológicas, hallazgos moleculares negativos (reacción en cadena de polimerasa de transcriptasa inversa) (RT-PCR).

PN0 (mol+). Sin metástasis ganglionares histológicas, hallazgos moleculares positivos (por RT-PCR).

PN1. Metástasis en 1 a 3 ganglio(s) linfático(s) axila(es) ipsolateral(es) y/o ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por SLND, pero no aparentes clínicamente.

PN1mi. Micrometástasis (mayores de 0.2 mm, ninguna mayor de 2.0 mm).

PN1a. Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares.

PN1b. Metástasis a los ganglios linfáticos mamaros interno con enfermedad microscópica detectada por SLND, pero no clínicamente aparentes.

PN1c. Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares ipsolaterales y en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por SLND, pero no clínicamente aparentes. Si se asocia con más de tres ganglios linfáticos positivos, los ganglios mamaros interno se clasifican como N3b para reflejar el volumen tumoral.

PN2. Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente aparente en ausencia de ganglios linfáticos axilares positivos.

PN2a. Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (cuando menos un deposito tumoral mayor a 2 mm).

PN2b. Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente aparentes en ausencia de ganglios axilares positivos.

PN3. Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en los infraclaviculares, o en los mamaros internos clínicamente aparentes en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas en los ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente negativos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales.

PN3a. Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (cuando menos un depósito tumoral mayor de 2.0 mm), o metástasis a los ganglios infraclaviculares.

PN3b. Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente aparentes en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas en ganglios linfáticos mamaros internos detectados por SLND pero no clínicamente aparentes.

PN3c. Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares axilares.

Metástasis a distancia (M)

MX. No se puede valorar metástasis a distancia.

M0. Sin metástasis a distancia.

M1. Metástasis a distancia.

Agrupación por etapa TNM en cáncer de mama

Etapa 0. Tis, N0, M0.

Etapa I. T1, N0, M0 (incluyendo T1mic)

Etapa IIA. T0, N1, M0; T1, N1, M0 (incluyendo T1mic); T2, N0, M0.

Etapa IIB. T2, N1, M0; T3, N0, M0.

Etapa IIIA. T0, N2, M0 (incluyendo T1mic); T2, N2, M0; T3, N1, M0; T3, N2, M0.

Etapa IIIB. T4 cualquier N, M0.

Etapa IIIC. Cualquier T, N3, M0.

Etapa IV. Cualquier T N, M1.

Giuliano A, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017 Mar 14. DOI: 10.3322/caac.21393

La evaluación inicial de cualquier mujer recién diagnosticada con cáncer de mama, debe incluir un examen físico completo con palpación meticulosa de cada mama, incluyendo la piel y ganglios linfático axilares, así como el abdomen, una mastografía bilateral y pruebas de laboratorio que incluyan Citometría hemática completa y pruebas de funcionamiento hepático. Los valores anormales de laboratorio o los signos y síntomas de enfermedad metastásica requieren una evaluación adicional con radiografía, tomografía helicoidal computarizada de tórax, pelvis y abdomen, así como rastreo óseo^{43, 44}.

En mujeres asintomáticas con cáncer de mama temprano (I y II), exámenes como la radiografía de tórax, la tomografía computarizada abdominal y pélvica, así como la gammagrafía ósea tienen una tasa de diagnóstico baja y no se recomiendan. Por el contrario, todas las mujeres con estadio III deben someterse a un examen con rayos x y tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, así como a un examen óseo. La tomografía por emisión de positrones puede identificar sitios de cáncer de mama metastásico, pero no se comprende bien su papel en el diagnóstico del cáncer de mama^{4,5}.

Clasificación molecular del cáncer de mama

Actualmente la clasificación del cáncer de mama suele basarse en factores histopatológicos como el subtipo histológico, el grado, el tamaño tumoral, el estado ganglionar y la invasión linfovascular, que se resumen en la clasificación TNM^{43, 44}.

Los avances recientes en biología molecular y secuenciación del genoma han permitido comprender la heterogeneidad de esta enfermedad tan compleja, llegando a diferencias nuevas subdivisiones que abarcan características biológicas, clínicas y pronósticas muy diferentes a las clasificaciones macroscópicas antes mencionadas. En el año 2000 un grupo de científicos dirigidos por el Dr. Charles M. Perou dieron a conocer a través de la revista Nature un proyecto que definía una nueva clasificación a nivel molecular de esta neoplasia basada en las características de los receptores hormonales (+/-), amplificación o sobreexpresión de HER2 y el marcador de proliferación Ki67, para identificar que tumores podrían beneficiarse de una u otra terapia e identificar cuáles podrían ser más agresivos que otros³⁶.

Se definieron 4 subtipos intrínsecos de cáncer de mama en función a los perfiles de expresión genética que estos podían manifestar: luminal A, luminal B, HER2 positivo y triple negativo (basal like), ordenados de forma ascendente de agresividad, con una evolución clínica diferente, donde el tipo luminal (Luminal A y B) es el más frecuente, alrededor del 75-80% de los tumores de mama. Son neoplasias que expresan receptores de estrógenos; debido a la alta expresión de genes asociados a las células epiteliales lumbales del conducto mamario como la citoqueratina 8 y 18, diferenciamos dos subtipos dentro de este grupo con pronóstico muy diferente³⁷.

<i>Subtipos intrínsecos de cáncer de mama</i>	
<i>Subtipo</i>	<i>Características</i>
<i>Luminal A</i>	ER (+), PR \geq 20, HER2(-), Ki67 \leq 20%. Este grupo supone entre el 50 a 60% de los subtipos lumbales. Se considera que tienen el mejor pronóstico porque tienen menos recaídas y una mayor tasa de supervivencia. La tasa de respuesta a la terapia hormonal es alta, pero el beneficio de la

	<p>quimioterapia más limitado. Por tanto, se recomienda el uso de plataforma genéticas para determinar qué pacientes se benefician de la quimioterapia adyuvante en función de su progresión. Las recaídas son más frecuentes a nivel óseo, lo que resulta en una menor tasas de recaídas viscerales y sistema nervioso central y presentando mayor supervivencia.</p>
Luminal B	<p>ER(+), PR(+/-), HER2(+/-), Ki67>20%. Por lo demás, representa del 10 al 20% de los tumores luminales y tienen una expresión moderadamente baja de receptores de estrógeno y una mayor expresión de genes de proliferación y ciclo celular. Este es el grupo de tumores luminales de peor pronóstico, estos pueden beneficiarse de la terapia hormonal y en un porcentaje mayor de la quimioterapia en comparación con el grupo anterior. Las recurrencias óseas son comunes, pero las viscerales ocupan el primer lugar y el tiempo de supervivencia desde el diagnóstico hasta la recaída es menor.</p>
HER2 positivo	<p>ER(-), PR(-), HER(+). Este grupo tiene peor pronóstico en comparación con los luminales, son candidatos a tratamiento antiHer2 como trastuzumab solo o combinado con emtasina, pertuzumab e inhibidores de la tirosina quinasa como por ejemplo lapatinib y neratinib. Estos con alta tasa de respuesta a los medicamentos de quimioterapia. La localización ósea es la más frecuente en las metástasis y es el grupo que más afecta al sistema nervioso central en las recaídas.</p>
Triple negativo (basal like)	<p>(CMTN): ER (-), PR (-), HER2(-). Representa del 10 al 15% de las incidencias de las neoplasias en mama. Expresan <1% de ER y PR mediante inmunohistoquímica, y el HER2 no amplificado (0 o 1+ por inmunohistoquímica; o inmunohistoquímica 2+ y negativo por FISH). Se caracterizan por tener un comportamiento agresivo con altas tasas de recurrencia y la población afectada suele ser más joven. El único tratamiento disponible es la quimioterapia.</p>

Alcaide Lucena M, Rodríguez González CJ, De Reyes Lartategui S, Gallart Aragón T, Sánchez Barrón MT, García Rubio J, Torné Poyatos P. Molecular classification of breast cancer. Treatment and prognosis implications. Cirugía Andaluza. 2021. Vol. 32; 2.155-159.

Antecedentes específicos

Cáncer de mama Triple Negativo

En el año 2000 el Dr. Charles Perou publicó a través de la revista Nature una nueva propuesta de clasificación del cáncer de mama, pero esta vez desde el punto de vista de la biología molecular basada en las características de los receptores hormonales positivos y/o negativos, la sobreexpresión HER2 y el marcador de proliferación Ki67 de la propia masa neoplásica diagnosticada en la glándula mamaria¹.

El cáncer de mama triple negativo constituye entre el 10-20%. Son tumores que expresan menos del 1% de RE y RP valorados a través de inmunohistoquímica, y HER2 no amplificado con valores de 0 o 1+ por inmunohistoquímica; inmunohistoquímica 2+ y negativo por FISH².

Por cada millón de casos de cáncer de mama que cada año se diagnostican en el mundo, aproximadamente 170,000 corresponden al cáncer de mama triple negativo^{2, 3}.

Se caracteriza por comportarse de forma agresiva, con tasas de recurrencias altas sobre todo a distancia, caracterizado también por afectar sobre todo a la población joven (hasta menores de 45 años), con una prevalencia de 39% en afroamericanas, seguidas por mujeres de origen hispano. En Latinoamérica representa aproximadamente un 20% de todas las muertes por cáncer de mama^{2, 4}.

En etapas localizadas la quimioterapia es el único tratamiento sistémico disponible sin blancos terapéuticos definidos. En enfermedad avanzada se prefiere por cuadros con antraciclinas y taxanos como primera elección. Ante mutaciones en genes BRCA se opta por tratamientos a base de sales de platino e inmunoterapia por ejemplo el atezolizumab^{5, 6}.

El diagnóstico, manejo y seguimiento de este tipo de cáncer representa un desafío para los médicos oncólogos. Son tumores con una tasa de respuesta a la quimioterapia, aunque los resultados iniciales favorables suelen ser cortos debido a los mecanismos de resistencia establecidos precozmente. Tradicionalmente, los términos utilizados para denominar al triple

negativo y basal like se utilizan indistintamente, sin embargo, estos dos términos no son sinónimos, ya que estudios recientes han concluido que no todos los tumores negativos son basal like, aunque si en su mayoría, ni todos los basal like son tumores negativos^{3,4,8}.

Al analizar diferentes conjuntos de tumores triples negativos se ha demostrado que existen lesiones heterogéneas dentro de este grupo, con características y agresividad muy diferentes que tienen abordajes actuales similares. Por tanto, surge la necesidad de establecer subclasificaciones que permitan un manejo individualizado, así como el posterior desarrollo de métodos terapéuticos dirigidos a dianas específicas^{1,9,10,13}.

En 2011 Lehman et al, examinaron bases de datos de expresión genética y reclasificaron el cáncer de mama triple negativo en 6 subtipos o categorías: basal like1, basal like2, mesenquimatoso, MSL (mesenquimal stem like), inmunoenriquecido, y receptor de andrógeno luminal. Estos subtipos difieren en el comportamiento clínico, la sensibilidad a la quimioterapia y la supervivencia. Posteriormente, el mismo grupo de investigadores redefinió el cáncer de mama triple negativo, simplificando la clasificación de este tumor a sólo 4 subtipos ya mencionados anteriormente en la tabla anterior¹⁴.

El Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) clasifica los cánceres de mama en función a la estadificación clínica y patológica. La estadificación clínica es la calificación otorgada antes del tratamiento, basada en el examen clínico, la biopsia y los estudios de imagenología, con una letra “C” colocada antes de las letras y números de estadificación. Esta estadificación patológica se define por la pieza quirúrgica, con una letra “P” utilizada antes de la otra información de estadificación. Al cáncer se le asigna una puntuación TNM para la estadificación. De 0 a 4; los números más altos indican tumores más grandes o metástasis invasivas. El estadio 0 no es invasivo, los estadios I al III son invasivos y el estadio IV es metastásico. Los tumores se enumeran según el tamaño; un tumor T1 mide 2 cm o menos y un tumor de T3 mide más de 5 cm. Un tumor T4 ha invadido estructuras cercanas y TFD es un carcinoma inflamatorio. Los ganglios están numerados del 0 al 3, donde N0 no muestra cáncer en los ganglios regionales y N1-N3 muestra metástasis en los ganglios linfáticos regionales. Los números más altos indican más

ganglios linfáticos involucrados. La metástasis se muestra con 0 o 1, donde 0 representa un significado que no existe metástasis a distancia y 1 indica cáncer metastásico⁸.

El estudio para el cáncer de mama no invasivo debe incluir una historia clínica y un examen físico; estudios de imágenes (mastografía bilateral, ecografía según sea necesario y resonancia magnética mamaria opcional); una revisión de patológica; y pruebas de estado de receptores de estrógeno, progesterona y HER2⁹. También se recomienda la prueba de mutación BRCA, especialmente para pacientes menores de 50 años⁴.

Para el cáncer de mama recurrente o en estadio IV, el estudio incluiría imágenes adicionales, como una tomografía computarizada de tórax con contraste, una tomografía computarizada diagnóstica abdominal y pélvica con contraste o una resonancia magnética con contraste, una resonancia magnética del cerebro y/o de columna si hay síntomas o sospechas; una gammagrafía ósea o tomografía por emisión de positrones con fluoruro de sodio, fluorodesoxiglucosa-PET/TC opcional y radiografías de huesos sintomáticos. El paciente también se sometería a una prueba de biomarcadores del tumor a partir de la recurrencia de la enfermedad, una reevaluación del estado de receptores estrógeno, progesterona y HER2 para compararlo con la lesión primaria, y un perfil somático y de línea germinal integral para identificar posibles terapias dirigidas⁹.

Tratamiento

Además de la cirugía y la radiación, la quimioterapia suele ser el tratamiento principal para el cáncer de mama triple negativo, particularmente cuando la enfermedad es metastásica⁴.

Algunos pacientes recibirán quimioterapia sola o con pembrolizumab para reducir los tumores más grandes. La quimioterapia y el pembrolizumab también se pueden administrar como adyuvantes para prevenir la recurrencia. Los pacientes con mutación en los genes BRCA pueden recibir inhibidores de poliADP ribosa polimerasa (olaparib o talazoparib) en algún momento^{4, 5}.

A los pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado que ya han probado dos líneas de terapia se les puede ofrecer el conjugado de fármaco de anticuerpos sacituzumab govitecan como una opción potencial^{5,7}.

Según las directrices sobre el cáncer de mama de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)⁷ los pacientes que son T0, N+, M0 serían tratados según las pautas primarias ocultas.

Aquellos con estadificación T1-T3 serían considerados para terapia sistémica preoperatoria^{7,8}.

El beneficio de la terapia sistémica preoperatoria incluye la posible conservación de la mama, lo que podría permitir que los tumores inoperables se vuelvan operables⁷.

Para los pacientes con cáncer de mama triple negativo, la terapia sistémica preoperatoria puede proporcionar información pronóstica útil sobre la respuesta al tratamiento a nivel de paciente individual. También puede ayudar a identificar a los pacientes con cáncer residual que tienen un mayor riesgo de recaída para proporcionar pautas complementarias adyuvantes⁷.

El tratamiento sistémico preoperatorio es para el cáncer de mama operable en pacientes con triple negativo en estadio $T \geq 2$ o $N \geq 1$. También se recomienda la terapia sistémica para el cáncer de mama inoperable en aquellas con tumores T4, enfermedad ganglionar N3, ganglios axilares voluminosos N2⁷.

Para la terapia preoperatoria y adyuvante, los regímenes preferidos y las recomendaciones de categoría 1 para pacientes con triple negativo son dosis densas de doxorubicina/ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel; docetaxel/ciclofosfamida; u olaparib (si el paciente mutaciones en BRCA 1 o 2). Los pacientes con cáncer de mama triple negativo de alto riesgo (estadio II-III) pueden recibir pembrolizumab/carboplatino/paclitaxel preoperatorios, seguidos de pembrolizumab/ciclofosfamida/doxorubicina o epirubicina preoperatorios, seguidos de pembrolizumab adyuvante^{9,10}.

Los pacientes con enfermedad residual tratados después de la terapia preoperatoria con quimioterapia basada en taxanos, alquiladores y antraciclinas pueden recibir capecitabina. Otros regímenes recomendados incluyen doxorrubicina/ciclofosfamida seguida de docetaxel; epirubicina/ciclofosfamida; docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamida; o para los pacientes en el entorno preoperatorio, paclitaxel/carboplatino o docetaxel/carboplatino semanalmente^{9, 10}.

Las pautas señalan que la inclusión de agentes de platino como quimioterapia neoadyuvante es controvertida^{9, 10}.

Aquellos pacientes con tumores operables pero que no considera la terapia sistémica preoperatoria recibirían terapia de conservación de mama o una mastectomía total, ambas con estadificación axilar quirúrgica. La radiación se consideraría en función de la afectación axilar⁹.

Las pautas de NCCN recomiendan que los pacientes con triple negativo que recibieron terapia sistémica preoperatoria podrían considerar recibir de 6 a 8 ciclos de capecitabina como terapia sistémica adyuvante después de la radiación, si su estadificación patológica es T1-4, N0 o N \geq 1. Aquellos con T0, N0 no entrarían en vigilancia⁹.

Solo el 5% de las personas con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo son diagnosticados inicialmente con enfermedad metastásica. Una gran parte de las recaídas ocurren después de un tratamiento con intención curativa. La recaída, cuándo ocurre, es típicamente dentro de los tres años. El cáncer de mama triple negativo es sensible a la quimioterapia, pero estos pacientes son propensos a una recaída prematura y resistencia, lo que se dice que es la paradoja triple negativa⁴.

Los pacientes con enfermedad recurrente o irresecable (local o regional) o en estadio V (M1) permanecerían en el tratamiento sistémico hasta progresión o toxicidad inaceptable. Los regímenes preferidos para el cáncer de mama triple negativo son las antraciclinas (doxorubicina o doxorubicina liposomal); taxanos (paclitaxel); antimetabolitos (capecitabina o gemcitabina); inhibidores de microtúbulos (vinorelbina o eribulina); o

sacituzumab govitecan, aprobado para pacientes adultas con cáncer metastásico que recibieron al menos dos terapias previas, con al menos una para la enfermedad metastásica¹².

Los pacientes con mutaciones en los genes BRCA 1 o 2 son candidatos potenciales para la terapia con inhibidores PARP. La terapia con platino también es una terapia preferida para las mutaciones BRCA 1 o 2 (carboplatino y cisplatino)^{10, 11, 12}.

Otros regimientos recomendados incluyen ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel unido a albúmina, epirrubicina o ixabepilona. Las pautas prefieren los agentes unidos secuenciales, pero describen una serie de combinaciones de quimioterapia para pacientes seleccionados con cargas tumorales altas, enfermedad que progresa rápidamente y crisis visceral^{11, 12}.

Si la línea de terapia actual no funciona, el médico puede ofrecer una nueva línea. Los pacientes con mutaciones BRCA 1 o 2 podrían recibir olaparib o talazoparib, ambas recomendaciones de categoría 1. Los pacientes con cáncer de mama triple negativo con expresión de PD-L1 pueden recibir pembrolizumab y quimioterapia (paclitaxel unido a albúmina, paclitaxel o gemcitabina y carboplatino), como recomendaciones de categoría 1.

El pembrolizumab y la quimioterapia es una terapia de primera línea preferida, pero se puede usar para la segunda y posteriores líneas si la terapia no se ha usado previamente⁹.

Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes con triple negativo tiene la proteína PD-L1¹⁰. En algún momento, el paciente y el médico pueden decidir no continuar con la terapia sistémica y referir a la atención de apoyo.

Pautas y datos de tratamiento

Las pautas pasaron por múltiples actualizaciones en el año 2021. La última versión es la 8.2021, publicada el 13 de septiembre del 2021. A continuación, se detalla el resumen de los cambios de las últimas tres actualizaciones⁹.

La actualización 8.2021 movió a sacituzumab govitecan de “otros regímenes recomendados” a “regímenes preferidos” para terapias sistémicas para la enfermedad recurrente irresecable (local o regional) o en estadio IV (M1). También modificó la nota al pie “G” en esa página, que decía que este tratamiento era para pacientes adultos con triple negativo metastásico que recibieron al menos dos terapias previas, agregando al menos una línea para enfermedad metastásica. El cambio provino del ensayo ASCENT de fase 3, que comparó sacituzumab govitecan con la quimioterapia de agente único elegida por el médico, en pacientes con triple negativo metastásico en recaída o refractario¹¹.

Su punto final primario fue la supervivencia libre de progresión en pacientes sin metástasis cerebrales. El ensayo incluyó a 468 pacientes asignados aleatoriamente a sacituzumab govitecan o quimioterapia. Todos los pacientes fueron pretratados con taxanos. Los resultados mostraron una mediana de SLP de 5.6 meses, para el grupo sacituzumab govitecan, y de 1.7 meses en el grupo de quimioterapia. La mediana de supervivencia general fue de 12.1 meses para el grupo de sacituzumab govitecan y de 6.7 meses para el grupo de quimioterapia¹¹.

En el brazo sacituzumab govitecan, el 35% de los pacientes tuvo una respuesta objetiva en comparación con el 5% en el grupo de quimioterapia. Cada grupo experimentó eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior y tres muertes en cada grupo debido a eventos adversos, pero esto no estuvo relacionado con el tratamiento con sacituzumab govitecan. Los autores observaron que el beneficio en el brazo de sacituzumab govitecan se observó en todos los subgrupos clínicos y preespecificados, incluidos los pacientes que recibieron tratamiento previo con inhibidores de PD-1 o PD-L1^{9, 11}.

También en la actualización 8.2021, las pautas eliminaron la opción de atezolizumab y paclitaxel unido albúmina como terapias dirigidas adicionales y pruebas de biomarcadores asociadas para la enfermedad recurrente irresecable (local o regional) o en estadio IV (M1)⁹.

Se retiró la nota al pie de página para evaluar el estado del biomarcador de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores para identificar candidatos para atezolizumab/paclitaxel unido a albúmina⁹.

Atezolizumab recibió una aprobación acelerada para cáncer de mama triple negativo, pero los estudios posteriores a la aprobación de fase 3 dieron resultados negativos en los ensayos clínicos. Atezolizumab y paclitaxel se evaluaron como terapia de primera línea del ensayo IMpassion131 para cáncer de mama triple negativo avanzado. Los resultados primarios se publicaron en agosto del año 2021¹².

El estudio incluyó a 651 pacientes aleatorizados que no habían recibido tratamiento sistémico previo o habían pasado 12 meses o más desde la quimioterapia neoadyuvante. Fueron aleatorizados 2:1 a atezolizumab o placebo, ambos con paclitaxel hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Fueron estratificados por estado de PD-L1 y otros factores. El criterio principal de valoración del estudio fue la SLP, con la SG como criterio de valoración secundario. Los investigadores encontraron que en el análisis primario de SLP, la adición de atezolizumab a paclitaxel no mejoró la SLP en la población positiva para PDL1¹².

La combinación en la población con PD-L1 positivo se asoció con la mejor tasa de respuesta global no confirmada más favorable (63% frente a 55% con placebo), y la mediana de duración de la respuesta fue de 7.2 meses frente a 5.5 meses, respectivamente¹².

Los resultados finales mostraron que no hubo diferencia entre los brazos. Los resultados para la población por intención de tratar fueron consistentes con la población PD-L1 positiva. Los investigadores concluyeron que la combinación no mejoró la SSP ni la SG en comparación con el paclitaxel solo¹².

La actualización 7.2021 corrigió la nota al pie “G” en la página del régimen de terapia/preoperatoria adyuvante, para considerar agregar olaparib adyuvante durante un año, para

aquellos que tienen mutaciones de línea germinal BRCA1 y 2, y tienen triple negativo, con enfermedad residual después de la quimioterapia preoperatoria¹².

El ensayo OlympiA aleatorizado doble ciego de fase 3 involucró a pacientes con cáncer de mama temprano con HER2 negativo con mutaciones BRCA1 y/o 2 que recibieron tratamiento local y quimioterapia neoadyuvante o adyuvante¹¹.

Los 1836 pacientes se dividieron 1:1 a un año de olaparib o placebo, con un punto final primario de supervivencia libre de enfermedad invasiva. En una mediana de seguimiento de 2.5 años, la supervivencia sin enfermedad invasiva a los 3 años fue del 85.9% en el brazo de olaparib y del 77.1% en el brazo de placebo. La supervivencia libre de enfermedad a distancia a los 3 años fue del 87.5% en el brazo de olaparib y del 80.4% en el brazo de placebo¹¹.

Los investigadores encontraron que olaparib se asoció con menos muertes en el grupo placebo (59 y 86, respectivamente). No hubo eventos adversos excesivos o graves de especial interés para los investigadores. Llegaron a la conclusión que olaparib se asoció con una supervivencia significativamente mayor sin enfermedad invasiva o enfermedad a distancia en comparación con placebo¹¹.

La actualización 5.2021 agregó una nota al pie (luego marcada con letra “J”) para decir: los pacientes en el ensayo OlympiA no recibieron capecitabina, por lo tanto, no hay datos sobre la secuenciación o para guiar la selección de uno sobre el otro. Las actualizaciones posteriores mantuvieron la redacción, pero la nota al pie ahora es “i”. La información de dosificación de olaparib se agregó en la página del régimen de terapia preoperatoria/adyuvante¹¹.

La actualización 6.2021 ofreció opciones adicionales para la enfermedad HER2 negativa.

Las pautas agregaron esta opción para triple negativo de alto riesgo: pembrolizumab preoperatorio + carboplatino + paclitaxel, seguido de pembrolizumab preoperatorio + ciclofosfamida + doxorubicina o epirubicina, seguido de pembrolizumab adyuvante. Agregaron la nota al pie “J”: Los criterios de alto riesgo incluyen triple negativo en el estadio

II al III. El uso de pembrolizumab adyuvante (categoría 2A) puede ser individualizado, junto con la referencia a la publicación New England Journal of Medicine del año 2020¹¹.

La dosis y el programa también se agregaron a las pautas. Este ensayo de fase 3 asignó al azar a pacientes 2:1 con triple negativo con estadio I o III sin tratamiento previo a terapia neoadyuvante con 4 ciclos de pembrolizumab + paclitaxel y carboplatino, o placebo + paclitaxel y carboplatino. Luego, ambos grupos recibieron 4 ciclos adicionales de pembrolizumab o placebo, + doxorrubicina/ciclofosfamida o epirubicina/ciclofosfamida.

Los pacientes recibieron cirugía y luego pembrolizumab adyuvante o placebo, con un punto final primario de respuesta patológica completa en la cirugía y supervivencia libre de eventos en la población por intención de tratar.

El primer análisis intermedio de 602 pacientes aleatorizados mostró una respuesta patológica completa del 64.8% para el grupo de pembrolizumab y del 51.2% en el grupo del placebo. Después de una mediana de seguimiento de 15.5 meses en el grupo pembrolizumab y 46 de 390 pacientes en el grupo de placebo experimentaron una progresión de la enfermedad que les impidió la cirugía definitiva, experimento recidiva local o a distancia o un segundo tumor primario, o falleció por cualquier causa. La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior de todas las fases de tratamiento fue de 78.0% en el grupo de pembrolizumab y del 73.0% en el grupo del placebo, con muerte en el 0.4% y el 0.3% respectivamente. Los autores concluyeron que los pacientes del grupo de tratamiento con pembrolizumab suma tuvieron una respuesta patológica completa significativamente mayor en comparación con el grupo placebo¹¹.

“Hay varias lagunas hasta hoy de cómo tratar el cáncer de mama triple negativo para ofrecer revisiones duraderas y terapias más efectivas. Las adiciones terapéuticas en los últimos años incluyen terapias dirigidas como los inhibidores de PARP (olaparib y talazoparib) que inhiben el crecimiento tumoral y pueden ser utilizados por pacientes con mutaciones BRCA. Pembrolizumab es una opción para algunos pacientes, pero atezolizumab fracasó en su ensayo posterior a la aprobación. Se necesita más investigación para comprender que impulsa

el crecimiento y la metástasis de los triples negativos, y para mejorar terapias para esta población difícil de tratar.”

Las tasas de supervivencia general para los pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad avanzada o en etapa IV es de aproximadamente 12 meses en comparación con 36 meses para que ellos con enfermedad positiva a receptores de estrógeno, progesterona y HER2. En este último grupo, el 40% de los pacientes sobreviven al menos 4 años frente a menos del 20% de los pacientes en el grupo de cáncer de mama triple negativo¹⁵.

El cáncer de mama triple negativo es una enfermedad que afecta de manera desproporcionada a mujeres negras no hispanas y a mujeres más jóvenes. El doble de las mujeres negras no hispanas es diagnosticado con cáncer de mama triple negativo en comparación con mujeres hispanas o mujeres blancas no hispanas. Las mujeres menores de 40 años tenían las probabilidades más altas de un diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, y las mujeres de 75 años o más tenían las probabilidades más bajas^{15, 16}.

Hay un estimado de 170,000 casos globales diagnosticados anualmente. El cáncer de mama triple negativo es el subtipo más común de cáncer de mama para aquellas que tienen una mutación en el gen BRCA1. Hasta el 20% de las mujeres con cáncer de mama triple negativo tienen una mutación en el gen BRCA, con un mayor riesgo para las mujeres más jóvenes¹⁶.

Estudios poblacionales

En el Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México; se realizó un estudio transversal, descriptivo y retrospectivo en el cual se evaluaron durante el periodo de enero del 2009 a agosto del 2015 a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo integrado en el Departamento de Patología y con estudio de imagen mastográfico. El estado triple negativo, variedad histológica y grado tumoral fue extraído de los reportes de histopatología; los datos clínicos se obtuvieron de los expedientes del archivo clínico durante el periodo de estudio y se recabaron los reportes radiológicos del Servicio de Mastografía efectuados en dicha Unidad Hospitalaria¹⁷.

Los criterios de inclusión consistieron en los siguientes: pacientes con diagnóstico corroborado de cáncer de mama con resultado inmunohistoquímico de subtipo triple negativo efectuados con el método de puntuación Allred, expediente clínico completo e interpretación radiológica en el periodo de enero del 2009 a agosto del 2015¹⁷..

Se identificaron del archivo del laboratorio de patología 3290 especímenes de tejido mamario. De estos, 2,690 (81.76%) se clasificaron como benignos y 600 (18.24%) como malignos; donde de estos, 58 casos (9.6%) correspondieron a triple negativo. La edad promedio al diagnóstico fue de 56 años, una edad mínima de 30 años y una máxima de 87 años. Respecto a lateralidad; 35 casos (60.34%) correspondieron a la mama derecha, mientras que de la izquierda correspondieron 23 casos (39.66%). Las extirpes histológicas más frecuentes correspondieron a carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico en un 80,13%, y el resto a carcinoma lobulillar en un 11.68% y mixto en un 8.19%¹⁷..

Se realizó biopsia con aguja de corte gruesa guiada por ecografía y biopsia de tipo escisional en 23 casos (39.65%), cirugía radical en 19 casos (32.76%), cirugía conservadora de la mama en 16 casos (27.59%) y así también cirugía axilar de ganglio centinela en 11 casos. El tamaño del tumor fue menor a 20 mm en 32 casos (55.31%), entre 20 y 50 mm en 21 casos (36.17%) y mayor a 50 mm (8.5%) en sólo 5 casos¹⁷..

Respecto a los reportes de radiología; se contó con 32 reportes de ultrasonido y mastografía correspondiente al 55.17% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo. Los principales hallazgos fueron masa irregular en un 85%, bordes lobulados en un 65%, márgenes espiculados en un 15%, asimetría focal en un 25%, distorsión de la arquitectura en un 15%, microcalcificaciones en un 15% y sin alteraciones en un 5%. Los hallazgos mastográficos y ultrasonográficos fueron catalogados como BIRADS 5 en 2 casos (6.25%), BIRADS 4 en 24 casos (75%) y BIRADS 3 en 6 casos (18%)¹⁷.

En el Hospital Universitario Docente Celestino Hernández Robau, en la provincia de Villa Clara, Cuba; se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal donde la población estuvo

conformada por 59 pacientes las cuales tenían diagnóstico de cáncer de mama triple negativo mediante inmunohistoquímica¹⁸.

El estudio se llevó a cabo del año 2015 al 2016, en el servicio de oncología de dicho hospital. Se obtuvieron datos mediante historias clínicas realizadas a las pacientes. La información obtenida se analizó de forma computarizada en el programa SPSS para Windows versión 21¹⁸.

La edad que predominó, osciló entre los 60 años y más con un total de 27 pacientes (45.8%), cabe mencionar que sólo 2 pacientes (3.4%) tenían menos de 40 años. Referente al color de piel, el que predominó fue blanca representado en un 81.4%¹⁸.

Se observó que el carcinoma ductal infiltrante fue el tipo histológico predominante con 36 casos (61%), el carcinoma lobulillar infiltrante con 9 casos (15.3%), el carcinoma medular con 7 casos (11.9%), el carcinoma escamoso metaplásico con 4 casos (6.8%) y por último 3 casos (5.1%) que se asociaron a otras variantes histológicas¹⁸.

De acuerdo a los factores pronóstico se pudieron caracterizar a las pacientes. Con base a la clasificación TNM, donde el tamaño tumoral dominante fue “ $>2 \leq 5$ cm” en 40 casos (67%); en el análisis del estado ganglionar, “ganglios negativos” (N0) con un total de 33 pacientes (55.9%), mientras que en las pacientes con ganglios positivos de este grupo la mayor incidencia fue N1 con 11 casos (18.6%). En la gran parte de las pacientes prevaleció la “invasión vascular negativa” con 41 casos (69.5%) y “invasión no linfática” con 42 casos (71.1%). El grado histológico III predominó con 43 pacientes (72.9%), y el grado nuclear fue el grado III con 44 casos (74.6%)¹⁸.

La etapa clínica predominante fue la etapa II, con 30 casos representado con un 50.8%¹⁸.

Los principales tratamientos onco-específicos instaurados a las pacientes incluidas en el estudio, fueron: cirugía, quimioterapia y radioterapia; donde la cirugía se empleó en la mayoría de las pacientes, 58 casos (98.3%), siguiendo la quimioterapia con 56 casos (94.9%). Cabe mencionar que una paciente no pudo recibir tratamiento quirúrgico, se encontraba en el momento del diagnóstico con una etapa muy avanzada del cáncer¹⁸.

Predominaron las metástasis viscerales con un total de 13 casos y de estos casos, 5 pacientes se constataron al diagnóstico; en cuanto a las no viscerales se evidenció que la mayoría ocurrieron entre los 18 y 24 meses de evolución con 3 casos¹⁸.

En el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica; se realizó un estudio de carácter observacional de cohorte retrospectiva, analítica y transversal encaminado al estudio de sobrevida de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo durante un periodo de 5 años, del año 2006 al 2012¹⁹.

El universo de estudio incluyó a pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama que mediante inmunohistoquímica negativa para receptores de estrógenos, progesterona y HER2; de dicho hospital durante el 1 de enero al 31 de diciembre del 2006¹⁹.

Dentro de los criterios de inclusión y exclusión se admitieron los expedientes del archivo del Servicio de Patología con estudios inmunohistoquímicos a triple negativo de todo el año 2006; así pues, se excluyeron todos los casos de cáncer de mama ajenos a triple negativo y que no perteneciera al periodo de estudio, también se excluyeron tejidos histológicos sin diagnóstico de carcinoma, cáncer de mama en hombre y casos dentro de los cuales se ignore la condición de mortalidad¹⁹.

Se contemplaron un total de 221 expediente con carcinomas invasores de mama. Ante esto se analizó una tasa de incidencia acumulada de tumoraciones malignas con estirpe triple negativo diagnosticados en ese año de 18 por cada 100 mujeres¹⁹.

La edad promedio de las mujeres fue de 54 años, con una mediana de 52 años y una moda de 48 años¹⁹.

Este cáncer mostró una relación mayor con el tipo histológico ductal infiltrante en un 67.5% de los casos, seguido por el lobulillar infiltrante en un 12.5%, medular en un 5%, y con menos relación el papilar, en un 2.5%, el escamoso y el metaplásico fusocelular en un 2.5% respectivamente; habiendo un solo caso que no contaba con reporte histopatológico¹⁹.

En cuanto al grado histológico se reportaron 23 casos con grado III, 8 casos con grado II y 3 casos con grado I, mientras que en 6 casos no se reportó el grado histológico, lo que refleja que el cáncer de mama triple negativo se presenta con grados histológicos altos¹⁹.

De estos carcinomas, 10 casos presentaron metástasis a nivel ganglionar, es decir, el 32.25% de los casos y 6 casos con márgenes comprometidos, de los cuales 6 casos fueron de tipo histológico de carcinoma ductal infiltrante¹⁹.

Al estudiar el tamaño tumoral se identificó que los tumores con un tamaño menor o igual a 2 cm fueron 68 pacientes (42.8%), de estos el 14.7% fueron carcinomas triple negativos, los tumores mayores a 2 cm representaron el 57.2% de los cuales aproximadamente la cuarta parte, fueron carcinomas triple negativos (23.1%). De lo anterior se puede deducir que cuanto más grande sea el tumor, existen más probabilidades de que sea triple negativo y se ha documentado que el 67.74% de los carcinomas triple negativos son mayores de 2 cm¹⁹.

El análisis univariado para el desarrollo de metástasis no muestra que exista una relación significativa con la presencia de condiciones de edad, receptores, carcinoma in situ o afectación de márgenes, presencia de calcificaciones o grado del tumor, sin embargo, la presencia de invasión linfática demostró que existe un mayor riesgo de un peor pronóstico para el desarrollo tumoral¹⁹.

La evaluación de las curvas de supervivencia según la presencia combinada de las diversas expresiones de receptores evaluadas mostró después de 60 meses para el grupo con receptores de progesterona y estrógeno positivos una tasa de supervivencia del 89.0%, para el grupo con solo la expresión de receptores HER2 del 100% y una tasa de supervivencia de 75.4% para el grupo sin ninguno de los 3 receptores expresados. La comparación de la supervivencia para cada uno de los grupos no mostró diferencias significativas, se analizó que los factores que influyeron significativamente en el acortamiento de la supervivencia fueron la presencia de metástasis en otros órganos y la ausencia de expresión de receptores de estrógenos, progesterona y HER2. Según los diferentes estadios, hubo una tasa de supervivencia a 60 meses de 96%, de 82.6% para los pacientes con estadio II y un 87.5%

con estadio III. Sólo dos pacientes tuvieron enfermedad en estadio IV las cuales no lograron una sobrevida a los 60 meses¹⁹.

En el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela; se realizó un estudio de tipo observacional, prospectivo no concurrente; donde se analizaron los expedientes y las historias clínicas de pacientes pertenecientes a la unidad oncológica, con patología mamaria del hospital. Se incluyeron a pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo, dentro del periodo de enero del 2004 a diciembre del 2009. Tuvo como objetivo determinar la sobrevida de estas pacientes, así como enlazar el estado hormonal en etapa pre y posmenopáusica, con la recaída y el periodo libre de la enfermedad relativa y global, concretar la relación entre el tamaño del tumor y la invasión linfática, el tipo histológico, grado histológico y la incidencia del cáncer de mama²⁰.

El análisis de la información se hizo a través de una plataforma de recolección de datos, estos fueron procesados y analizados por la paquetería estadística SPSS versión 17 para Windows²⁰.

Del total de las pacientes diagnósticas y tratadas por cáncer en el Departamento de oncología del IAHULA con un total de 472 pacientes, en el periodo comprendido de enero 2004 a diciembre 2009. La inmunohistoquímica se realizó sólo en 269 (56.99%) pacientes, de los cuales 65 pacientes (24.16%) se diagnosticaron con cáncer de mama triple negativo, 13 pacientes (7.85%) se excluyeron y solo 52 (11%) pacientes permanecieron en el estudio²⁰.

El periodo de seguimiento oncológico fue de entre 3 y 62 meses, con una media de 29,32 meses²⁰.

El estadio con mayor incidencia se encontró en el IIB con 13 pacientes, seguido del estadio IIA con 11 pacientes y el estadio IIB con 10 pacientes. La edad predominante fue la de 60 a 69 años con 18 pacientes, que representaron el 34.6%, seguida del grupo de edad entre 50 y 59 años con 12 pacientes que representaron el 23.1%. La mayoría de los pacientes proedieron

del estado de Mérida con un 82.7% y 43 pacientes, seguido de los estados Barinas y Táchira con un 5.8% con 7 pacientes respectivamente²⁰.

La supervivencia depende del estado hormonal, en esta serie se observó que las pacientes premenopáusicas tuvieron una mayor supervivencia, superior a los 60 meses, con un menor número de recurrencias en tres pacientes, dos de los cuales ocurrieron antes de los 20 meses y una entre los 20 y 30 meses²⁰.

Se observaron el doble de recurrencias y tasas de supervivencia más cortas en pacientes posmenopáusicas que en pacientes premenopáusicas. La conexión entre el tamaño del tumor y la invasión de los ganglios axilares, se pudo observar que en pacientes con un tamaño de tumor inferior a 2 cm, no produjo invasión de los ganglios linfáticos en el 83.3%, de 1 a 3 ganglios axilares en el 16.7% y con más de 4 ganglios axilares no se observó invasión ganglionar²⁰.

En tumores de 2 cm a 5 cm no se observó invasión ganglionar en 52.9%, entre 1 a 3 ganglios en el 35.3% y en más de 4 ganglios axilares en el 11.8%. En los tumores mayores a 5 cm se observó que en el 56.5% no presentaba metástasis en los ganglios axilares. El 17.4% presentaron metástasis con 1 a 3 ganglios axilares y el 26.1% experimentó metástasis en más de 4 ganglios linfáticos axilares²⁰.

Con respecto a la invasión de los ganglios linfáticos y la supervivencia libre de enfermedad, hasta los 20 meses no hubo diferencias, sin embargo, después de 24 meses, las pacientes con cáncer de mama triple negativo que tuvieron una mayor invasión de los ganglios linfáticos tuvieron una mayor supervivencia hasta en un 60% en comparación con las que habían tenido 4 o más ganglios afectados con un 25%²⁰.

Se observó que las pacientes que presentaban tipos histológicos mixtos (ductal y lobulillar), así como lobulillar y papilar, tenían una supervivencia inferior antes de los 24 meses en comparación con los pacientes afectados por carcinoma ductal infiltrante²⁰.

Los pacientes que ingresaron al estudio con etapas tempranas I y II tuvieron una mayor supervivencia libre de enfermedad. En esta serie se observó que al final del estudio, solo 6 pacientes seguían vivos²⁰.

Las pacientes con cáncer de mama triple negativas al final del estudio que estaban vivas, pero con enfermedad a los 62 meses, tenían edades comprendidas entre 40 y 49 años. Las pacientes tratadas según el grupo de edad que presentaba mayor tasa en periodo libre de enfermedad fueron entre 40 y 49 años²⁰.

Se realizó un estudio trasversal en el Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina; con casos de cáncer de mama triple negativo diagnosticados en el área de Patología Mamaria en el Servicio de Ginecología comprendido entre enero de 2010 a julio 2015. Dicho análisis tuvo como objetivo describir las características imagenológicas (mamográficas y ultrasonográficas) de los tumores mamarios con estirpe triple negativo y realizando la comparación con las de los cánceres de mama con estirpe no triple negativos, así como analizar la prevalencia de esta patología en la población estudiada²¹.

La información analizada se obtuvo mediante expediente e historias clínicas así como de la base de datos de dicha institución²¹.

Se eligieron a 426 pacientes de sexo femenino que cumplieran con los criterios de inclusión siguientes: diagnóstico histopatológico de cáncer de mama invasor con su perfil inmunohistoquímico, y así disponer de las 2 modalidades de diagnóstico por imagen realizadas en esta institución: ecografía mamaria y mastografía. Se excluyeron a un total de 117 pacientes con los siguientes criterios: diagnóstico de carcinoma inflamatorio y/o lesión de piel al momento del diagnóstico, multicentricidad-multifocalidad, historia personal oncológica de cáncer de mama y con datos incompletos en el expediente clínico²¹.

Se analizaron un total de 309 pacientes con cáncer de mama, con un total de 311 neoplasias (2 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama bilateral). De estos 311 cánceres, 44 correspondieron al estirpe de cáncer de mama triple negativo²¹.

Con una edad media de presentación de 52.55 años en el grupo Triple Negativo y de 57.30 años en el grupo de otra estirpe²¹. La prevalencia encontrada en la población evaluada fue de 14.4%²¹.

En la gran mayoría de los casos, los tumores triple negativos se presentaron como un tumor palpable (95.5% versus 71.5%)²¹.

El tamaño tumoral fue mayor en el grupo Triple Negativo que en el grupo No Triple Negativo (39.16 mm vs 28.04 mm). De la misma manera, se presentó en la mayoría de los casos como T2 y en menor cantidad como T1²¹.

En el análisis no se encontró diferencias sobre la presencia de compromiso axilar y metástasis a distancia en ambos grupos²¹.

El subtipo histológico preeminente fue el carcinoma ductal invasor en ambos grupos, siguiendo el carcinoma lobulillar invasor y por último el carcinoma papilar. Los tipos histológicos menos frecuentes encontrados en el grupo Triple Negativo fueron el carcinoma metaplásico con diferenciación condroide (2.3%), el carcinoma medular (2.3%) escamosa (2.3%). En el grupo No Triple Negativo se encontraron el carcinoma mucinoso (2.2%), el tubular (0.7%) y el carcinoma micropapilar (0.4%)²¹.

Los tumores con estirpe triple negativos se presentaron en su mayoría con un grado histológico III (72.7%). No se demostraron tumores de bajo grado histológico en el grupo Triple Negativo en el estudio²¹.

De acuerdo a la localización la mama izquierda en cuadrante superior externo fue la más prevalente en ambos grupos²¹.

En cuanto a las imágenes mastográficas, un 18.2% de los cánceres Triple Negativos y un 8.6% de los No Triple Negativos no tuvieron manifestación por este método. No se identificaron diferencias sobre la densidad mamaria en ambos grupos. Se registró en una gran mayoría de casos informados como BI-RADS 0 en el grupo Triple Negativo y BI-RADS 5

en el grupo No triple Negativo. La lesión nodular única fue la forma de presentación mastográfica más frecuente en el grupo Triple Negativo y en menor número de casos, lesiones nodulares con microcalcificaciones asociadas y asimetría focal. Existen otras formas de presentación encontradas en el grupo No Triple Negativo como las microcalcificaciones agrupadas, la distorsión y la asimetría con microcalcificaciones relacionadas. No se observaron casos con microcalcificaciones agrupadas, distorsión ni asimetría asociada a microcalcificaciones en el grupo Triple Negativo de este estudio²¹.

De acuerdo a las características que presentaron las lesiones con presencia de nodulos visibles por mastografía, no se hallaron diferencias sobre la forma y los márgenes circunscriptos, indistintos y microlobulados en ambos grupos. En el grupo de tumores Triple Negativo se analizó una mayor cantidad de casos con presencia de márgenes oscurecidos y en el No Triple Negativo mayor frecuencia de márgenes espiculados²¹.

En la totalidad de los cánceres Triple Negativos se describieron ecográficamente como una lesión nodular. En el 45% del grupo No Triple Negativo no obtuvo una manifestación ecográfica. En el grupo Triple Negativo se analizó una mayor cantidad de casos que presentaron forma regular y en el grupo No Triple Negativo la forma irregular fue la más frecuente²¹.

El grupo Triple Negativo se presentó en un 36.4% de los casos con márgenes circunscriptos vs el 9% del grupo No Triple Negativo. En el grupo No Triple Negativo se observó mayor tendencia a presentar márgenes espiculados e indistintos²¹.

En el grupo Triple Negativo la presencia de realce posterior y la ausencia de halo hiperecogénico perilesional fue la más frecuente; y en los No Triple Negativo se hayo una cantidad mayor de casos con sombra acústica posterior y halo perilesional. En el grupo Triple Negativo la ausencia de vascularización interna al Doppler color fue más frecuente. Los datos del Doppler no estuvieron disponibles en 4 casos del grupo Triple Negativo y en 21 de los No Triple Negativo. No se demostraron diferencias con respecto a la ecogenicidad y a la presencia de calcificaciones²¹.

En cuanto a la clasificación BI-RADS, en los Triple Negativo se registró una cantidad mayor de casos BI-RADS 3, y menor cantidad de casos BI-RADS 5²¹.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas “Dr. Eduardo Cáceres Graziani” (INEN), Lima, Perú; se realizó un estudio retrospectivo de una cohorte de mujeres peruanas mayores de 40 años diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo mediante inmunohistoquímica, de febrero 2002 a mayo del 2008²².

Se estudiaron características importantes como edad, tamaño patológico tumoral según la clasificación TNM, así como el estado patológico de los ganglios linfáticos de acuerdo a la clasificación TNM, grado histológico, invasión linfovascular, tipo de cirugía (conservación, mastectomía), número de patologías asociadas (0-5 o más) y el tipo de quimioterapia adyuvante (a base de antraciclinas y taxanos)²².

Se examinaron 123 mujeres con esta patología, la mediana de seguimiento fue de 68 meses, de las cuales 46 (37.4%) pacientes fallecieron y 37 (30.1%) recayeron²².

Entre las pacientes, 59 (48.0%) tuvieron un tiempo de inicio de quimioterapia adyuvante de 30 días o menos, 49 (39.8%) tuvieron un tiempo de inicio de tratamiento de 31 a 60 días y 15 (12.2%) esperaron más de 60 días para comenzar tratamiento con terapia adyuvante²².

Se encontró asociación significativa entre la presencia de enfermedades concomitantes y el momento de inicio de quimioterapia adyuvante superior a 60 días se observó una mayor proporción de casos con 1 o más comorbilidades concomitantes que en los grupos con tiempo de espera de 30 días o menos y de 31 a 60 días. No se encontró asociación significativa entre el tipo de cirugía y el momento de inicio de la quimioterapia adyuvante²².

Para todos los pacientes, la supervivencia general a 5 años y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fueron 67.5 y 70.3, respectivamente. La supervivencia global estimada a 5 años para pacientes con un tiempo de inicio de quimioterapia de 30 días o menos, de 31 a 60 días y con más de 60 días fue de 77.6%, 61.8% y 46.7%, respectivamente²².

Se encontraron diferencias en la supervivencia general y el periodo libre de enfermedad según T, N e invasión linfovascular, los pacientes con afectación de los ganglios linfáticos, tumores grandes y presencia de invasión linfovascular tuvieron peor supervivencia y una mayor tasa de recaída, lo que fue estadísticamente significativo para la supervivencia general y el periodo libre de enfermedad²².

Riesgo de muerte en pacientes con tiempo de inicio de quimioterapia adyuvante entre 31 y 60 días, y más de 60 días vsus con el tiempo de inicio de la terapia menor a 30 días no significativos, después de ajustar por las variables compromiso ganglionar, invasión linfovascular y comorbilidades. El riesgo de recurrencia de las pacientes con tiempos de inicio de quimioterapia adyuvantes comprendidos entre 31 y 60 días, y con más de 60 días no son diferentes del riesgo de recurrencia de las pacientes con tiempos de inicio de quimioterapia adyuvantes de 30 días o menos, después de ajustar por las variables tamaño tumoral, compromiso ganglionar e invasión linfovascular²².

La sobrevida global estimada a 5 años entre los pacientes con ganglios negativos y ganglios positivos es de 77.8% y 52% respectivamente²².

Las pacientes con ganglios negativos experimentaron un incremento de más de 6 veces, en el riesgo de muerte cuando el tratamiento sistémico inició a los 60 o más días del procedimiento quirúrgico. No se observaron diferencias importantes en la supervivencia libre de recurrencia. Entre pacientes con ganglios positivos, no había relación significativa entre los resultados y el tiempo de inicio del tratamiento con quimioterapia adyuvante²².

En el servicio de oncología del Hospital México de Costa Rica; se realizó la revisión de los expedientes de los pacientes que recibieron quimioterapia en el periodo de tiempo comprendido entre el 2 de enero del 2009 hasta el 31 de diciembre del 2010. Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico patológico confirmado de cáncer de mama infiltrante, receptores negativos de estrógeno, progesterona y sobreexpresión de

HER2, TNM detectado en la historia clínica, cáncer en estadios I al III, tratamiento quirúrgico mamario en el período 2009-2010²³.

El estudio analizó datos de 63 pacientes con cáncer de mama triple negativo en etapa temprana que recibieron tratamiento con fármacos citotóxicos. La provincia que reportó mayor número de pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadio temprano fue Alajuela con 25 pacientes, seguida de Heredia con 16 pacientes, Guanacaste con 9 pacientes, San José con 8 y la provincia con menos reportes fue Puntarenas con 5 casos²³.

La edad media de presentación y diagnóstico fue de 51.9 años, con un rango de 19 a 82 años. Los extremos de la vida fueron los que presentaron menor cantidad de pacientes. En cuanto al estado nutricional, la población oscila entre los 46 y 97.5 kilos, siendo la media de 68.54 kilos. El índice de masa corporal osciló entre 20.4 y 41.2 con una media de 28.3²³.

El tipo histológico predominante en las biopsias examinadas fue el ductal infiltrante con un 74.6%, seguido del tipo medular con un 9.5%, el tipo lobulillar con un 4.8% y los tipos papilar y comedocarcinoma representando 2 casos respectivamente. Finalmente, los tipos metaplásico, apocrino y los tipos secretores presentaron un caso respectivamente²³.

En cuanto al grado de diferenciación histológica, el 58.7% de las mujeres tenían un grado histológico III, el 27% grado II y el 6.3% grado I²³.

Según la clasificación de TNM, el tamaño tumoral predominante fue el T2 con 25 casos, seguido del T1 con 22 pacientes y finalmente los T3 con 5 casos. Es de destacar que cinco pacientes se clasificaron como TC porque no se pudo determinar el tamaño del tumor. Se observó afectación ganglionar en 32 pacientes. Los N1 (1 a 3 ganglios infiltrados) representó el 19% de los casos. Los N2 (4 a 9 ganglios infiltrados) fue del 22.2% y el N3 (infiltración de 10 o más ganglios) fue del 14.8%. No se pudo determinar el estado ganglionar en el 3,2% de las pacientes²³.

Planteamiento del problema

De manera general en sus múltiples subtipos y clasificaciones genéticas y moleculares el cáncer de mama afecta a alrededor del 12.9% de todas las mujeres a lo largo de su vida. En el año 2022 tan solo en México el INEGI reportó 18 defunciones por cada 100 mil mujeres mayores de 20 años. Y tan sólo en todo el mundo en el año 2020 se diagnosticó esta neoplasia a 2,3 millones de mujeres y de éstas un total aproximado de 685 000 fallecieron por esta causa.

El 63% de los casos nuevos de cáncer de mama son localizados cuando se diagnostican, el 29% tienen diseminación a los ganglios linfáticos regionales, el 6% han hecho metástasis y el 2% son desconocidos o no están estadificados en el momento del diagnóstico. Cuando existen una detección precoz y un tratamiento oportuno las mujeres con cáncer de mama tienden a experimentar una tasa de supervivencia a 5 años en aproximadamente 80 a 90% de los casos.

Existe una porción muy mínima (entre el 10 y 12%) pero bastante agresiva de todos los casos cáncer de mama. Esta porción corresponde al cáncer de mama triple negativo. Se ha observado a lo largo del mundo que las pacientes con este tipo de cáncer tienen tasas de supervivencia a 5 años más bajas que van desde el 7 hasta el 15% en comparación con aquellos con enfermedad con receptores hormonales positivos

El cáncer de mama triple negativo tiene un comportamiento donde proporciona negatividad a los receptores de progesterona y estrógeno, así como para la expresión de proteína HER2, siendo esta la razón por la cual este tipo de cáncer no responde a las terapias hormonales convencionales, lo que lo convierte en crear tasas de mortalidad más elevadas por sus características metastásicas tan comunes, con menos opciones de tratamiento que otros subtipos de cáncer de mama, y con resistencia al tratamiento convencional añadiendo recaídas en un 25% de las diagnósticas incluso cuando se ha diagnosticado de forma localizada creando un peor pronóstico de vida para las pacientes.

En el Hospital de la Mujer perteneciente al complejo médico del Sur de la Ciudad de Puebla se han llevado a lo largo de los años detecciones de casos de cáncer de mama triple negativo, por lo tanto, existe un grupo de pacientes detectadas a lo largo de todo el año 2018 en dicho hospital donde se desconoce de manera certera que ha pasado con estas pacientes hasta el día de hoy, motivo por el cual surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la sobrevida a 5 años de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo en el periodo del 2018-2022 en el complejo médico del sur de la ciudad de Puebla?

Objetivos

Generales

- Determinar la sobrevida a 5 años de las pacientes diagnosticadas por cáncer de mama triple negativo durante el periodo del 2018-2022 en el complejo médico del sur de la ciudad de Puebla.

Específicos

- Analizar las características demográficas de las pacientes.
- Determinar la prevalencia/incidencia de cáncer de mama triple negativo en mujeres durante el año 2018.
- Categorizar el tipo de tratamiento de cada una de las pacientes diagnósticas.
- Relacionar el tamaño del tumor al inicio del diagnóstico con la recurrencia.
- Comparar el tipo y grado histológico de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo con su estatus actual.
- Describir las características histopatológicas de los tumores diagnosticados.
- Identificar factores de riesgo pronósticos para la sobrevida de las pacientes.
- Conocer la sobrevida a 2 y 5 años con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

Material y métodos

Tipo y diseño del proyecto

Se analizaron 164 expedientes de pacientes activas con diagnóstico de cáncer de mama durante el año 2018 por el servicio de oncología Ginecológica del complejo médico del sur de la Ciudad de Puebla siendo el tipo de estudio descriptivo, observacional de correlación, transversal y por conformación de grupo homodémico.

Definición del universo de trabajo

Población fuente

Pacientes tratadas en el servicio de ginecología oncológica del hospital de la mujer diagnosticadas con cáncer de mama.

Población elegible

Pacientes tratadas en el servicio de ginecología oncológica del hospital de la mujer diagnósticas con el subtipo de cáncer de mama triple negativo durante el año 2018.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico confirmado de cáncer de mama correspondientes a perfil inmunohistoquímico con negatividad de los receptores de estrógeno, progesterona y sin sobreexpresión de HER2 realizados entre el 1 de enero al 31 de diciembre del 2018.
- TNM descrito en la historia clínica.
- Cualquier estadio de cáncer.
- Pacientes de todas las edades diagnosticadas.

Criterios de exclusión

- Historia personal con antecedentes de cáncer de mama diagnosticados en temporadas ajenas al año 2018.
- Pacientes con cursen estado gravídico durante y posterior al diagnóstico.

- Pacientes con lesiones pre malignas o malignas ajenas a cáncer de mama triple negativo.
- Pacientes con diagnóstico de patología de la glándula mamaria que no estén relacionados a procesos neoplásicos.
- Pacientes con diagnóstico clínico de patología mamaria sin diagnóstico histopatológico.
- Pacientes que no cuenten estudios imagenológicas en el expediente clínico.
- Pacientes finadas donde se ignore la causa y condición de la mortalidad.

Criterios de eliminación

- Pacientes sin estudio inmunohistoquímico.
- Pacientes con otro subtipo de cáncer de mama diferente a triple negativo por inmunohistoquímica.

Estrategia de muestreo

No probabilístico a conveniencia del investigador.

Tamaño de la muestra

Consideramos el total de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama durante el año 2018 (N=164) con subtipo triple negativo (N= 43).

Definición de la exposición y procedimientos

Las fuentes de obtención de datos fueron directamente extraídas del expediente clínico y del departamento de estadística de la unidad de oncología.

La información analizada se proceso de forma computarizada a través del software estadístico SPSS para Windows versión 25, por lo cual previamente se hizo una base de datos en el programa Excel de la paquetería de Office.

Para la estadística descriptiva se utilizaron tablas de contingencia, graficas, con distribuciones, frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión.

No existieron conflicto éticos, debido a que sólo se estrajo información directamente de los expediente clínicos de la institución y no existieron intervenciones directas con los pacientes mediante la recolección de datos. Siempre se garantizó el anonimato de las identidades utilizadas, así pues el acceso a la historia clínicas se realizón con previa aprobación y autorización de la institución.

Las variables fueron analizadas mediante estadística descriptiva obteniendo media, mediana, desviación estándar, frecuencias, porcentajes y X^2 .

Resultados

Se analizaron 164 expedientes de pacientes activas con diagnóstico de cáncer de mama durante el año 2018 por el servicio de oncología Ginecológica del complejo médico del sur de la Ciudad de Puebla. De estas pacientes, 43 tuvieron el diagnóstico con cáncer de mama triple negativo mediante confirmación histopatología y a través de inmunohistoquímica lo cual constituyo el 26.2%, obteniendo los siguientes resultados:

De acuerdo a las variables analizadas, se pudieron observar características sociodemográficas de importancia, descritas en la siguiente tabla.

Tabla 1. Características sociodemográficas de las pacientes con cáncer de mama triple negativo al momento del diagnóstico.

N=43			
Variable	Media/DS	Total	Porcentaje
Edad	54,40+/-14.8		
	25-35	2	4.7
	36-45	13	30.2
	46-55	8	18.6
	56-65	9	20.9
	66-75	7	16.3
	75 a mas	4	9.3
Escolaridad	NA	7	16.3
	Educación básica	30	69.8
	Educación media superior	3	7
	Profesional	3	7
Procedencia	Estado de Puebla	37	86
	Otro estado	5	11.6
	Extranjera	1	2.3
Ocupación	Ama de casa	28	65.1
	Profesionista	3	7
	Otra	9	20.9
	Empleada	3	7

Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

La clasificación al primer diagnóstico mastográfico en base a sistema BIRADS, predominando BR 5 con 14 casos (32,6%), posteriormente BIRADS 4 en subclasificación con 4 A y 4 C con 20,9% respectivamente, siendo el de menor prevalencia BIRADS 6 con un solo caso secundario a tumor maligno ya conocido.

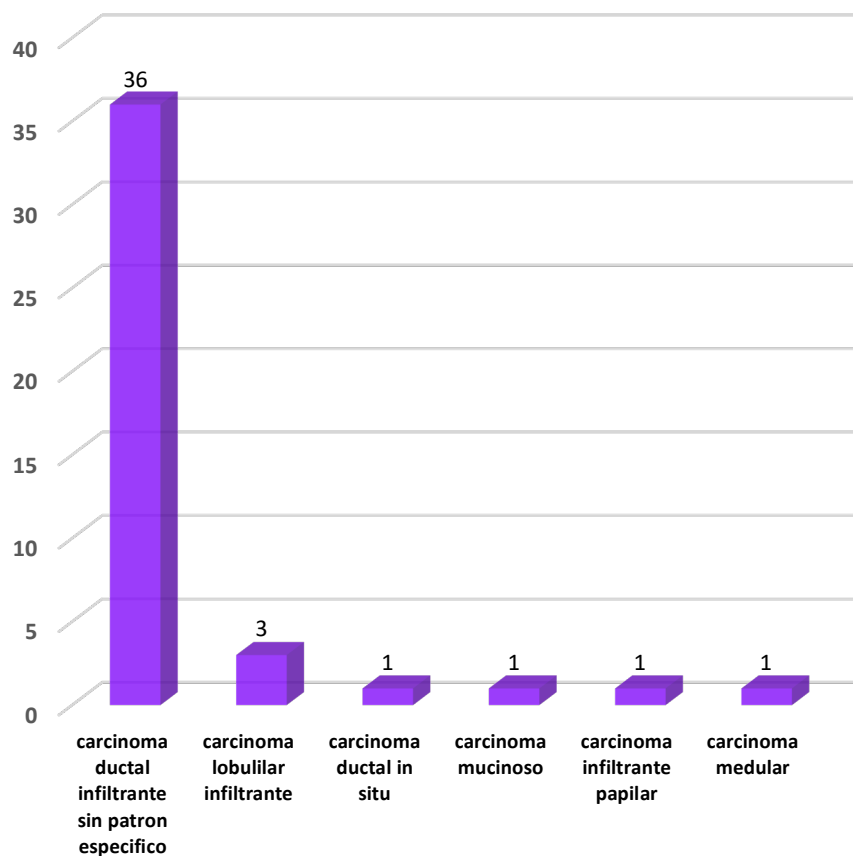
Tabla 2. Clasificación mastografica referente a sistema BIRADS al momento del diagnóstico.

		Pacientes	%
Clasificación BIRADS	BR 0	2	4.7%
	BR 1	0	0.0%
	BR 2	3	7.0%
	BR 3	0	0.0%
	BR 4A	9	20.9%
	BR 4B	5	11.6%
	BR 4C	9	20.9%
	BR 5	14	32.6%
	BR 6	1	2.3%

Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

Respecto a la variante histológica, se muestra una relación mayor con el tipo histológico ductal infiltrante sin patrón específico con 36 casos (83,7%), seguido de carcinoma lobulillar con 3 casos (7,0) carcinoma ductal in situ, carcinoma mucinoso, carcinoma infiltrante papilar y carcinoma medular con 2,3%, con un caso en cada variante histológica respectivamente.

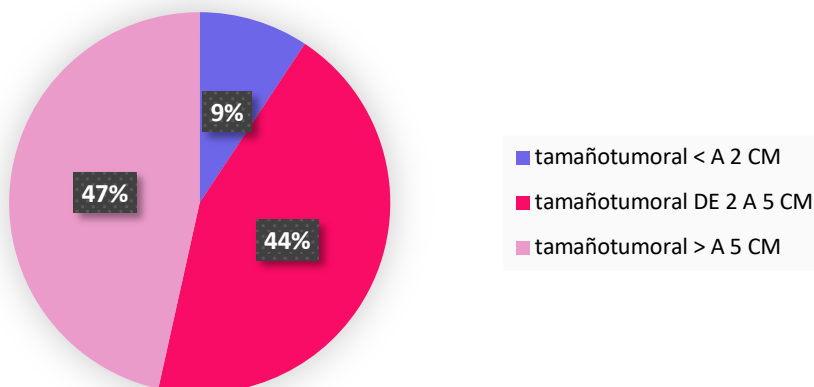
Gráfico 1. Distribución por tipo histológico.



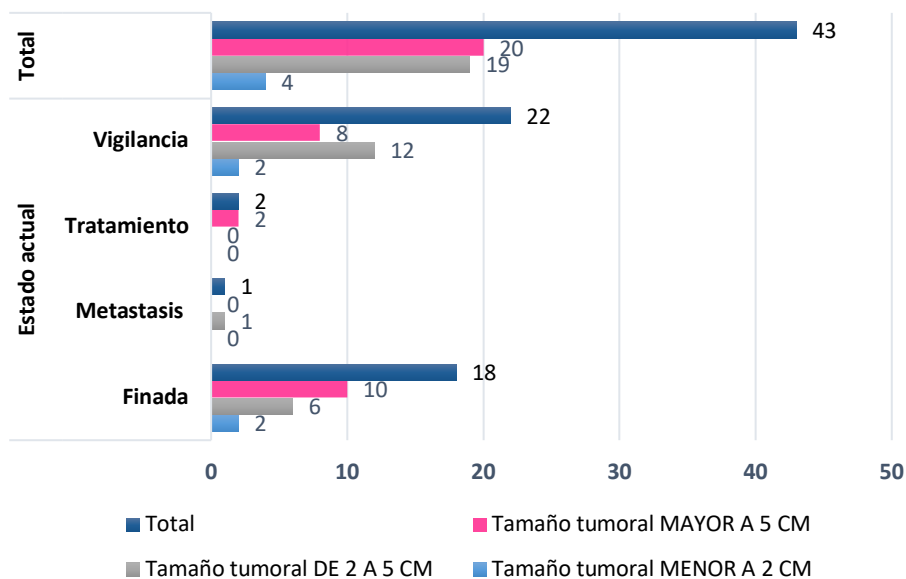
Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

Al analizar el tamaño tumoral se encontraron tumores mayores a 5 cm se presentándose en 20 pacientes, es decir, el 47%, seguido de un 44% con tumores entre 2 a 5 cm, siendo en menor porcentaje tumores menores a 2 cm. Esto significa que cuanto más grande es el tumor, más probabilidades hay de que sea triple negativo.

Gráfico 2, 3. Distribución por tamaño tumoral.



Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022



Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

Con respecto al grado histológico en los triples negativos se reportaron 20 casos (46,5%) con grado II, seguido con 17 casos (39.5%) de grado III, mientras que el menos frecuente fue el grado I con sólo 6 casos. Esto refleja que el cáncer de mama triple negativo es de grados histológicos altos.

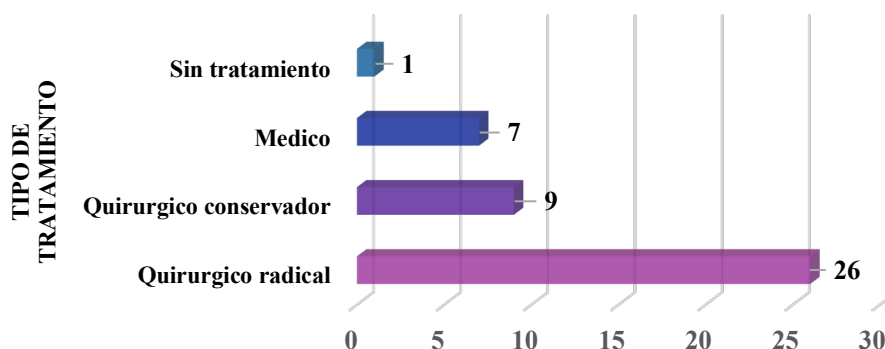
Tabla 3. Distribución por grado histológico.

Grado histológico	Grado I	6	14.0%
	Grado II	20	46.5%
	Grado III	17	39.5%

Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

En relación al tratamiento establecido a la población de estudio, se dividió a las pacientes, sometidas a mastectomía radical modificada, equivalente al 60.5%, pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico conservador o cuadrantectomía con 9 pacientes (20.9%). En relación a pacientes sometidas únicamente a tratamiento médico, ya sea quimioterapia y/o radioterapia se reportan un total de 7 pacientes con el 16.3% y sin recibir tratamiento un solo caso reportado.

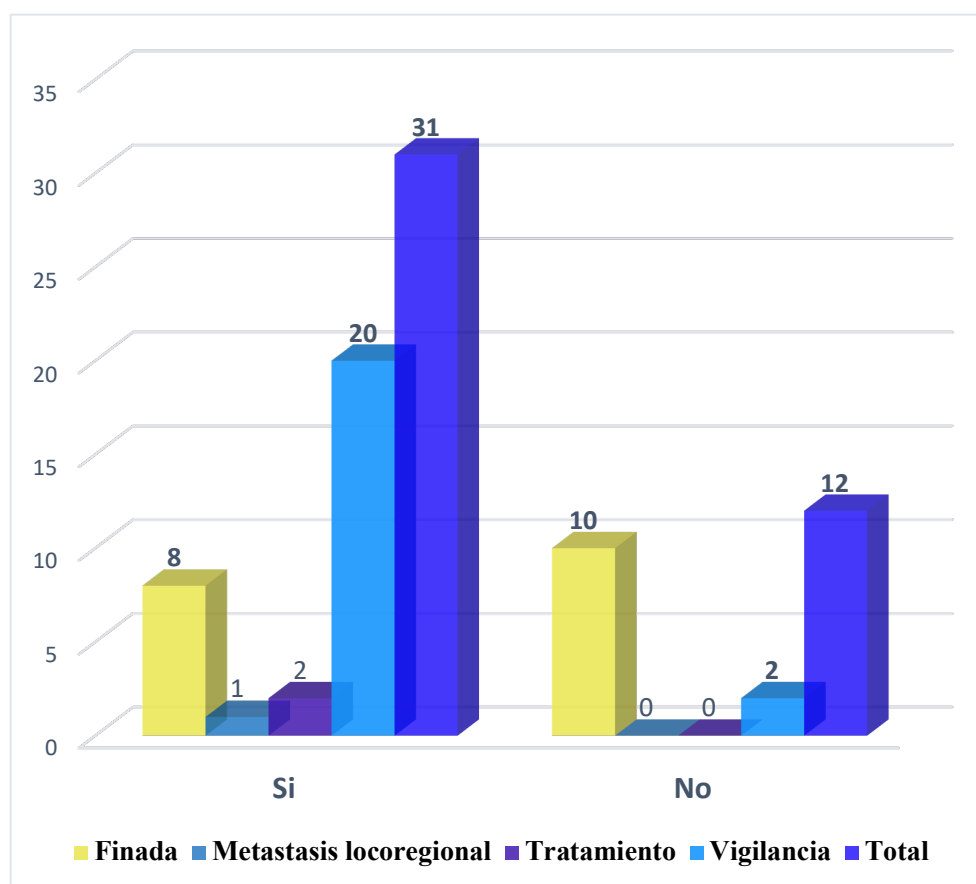
Gráfico 4. Tratamiento establecido a población de estudio.



Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

De acuerdo a la relación que existe entre recibir un solo tipo de tratamiento (quirúrgico o medico) versus recibir solo un tratamiento, se observó un total de 31 pacientes sometidas a ambos tratamientos, de las cuales 20 pacientes se encuentran en vigilancia (90.9%), comparando al grupo de las pacientes que solo recibieron un tratamiento donde se observaron únicamente a 2 pacientes en vigilancia (9.1%). En el grupo de pacientes finadas, se observó que las pacientes con mayor mortalidad fueron las que solo recibieron un solo tratamiento, con 10 pacientes (55.6%) versus 8 pacientes (44.4%) que se encontraban en el grupo de ambos tratamientos.

Grafico 5. Correlación entre recibir tratamiento quirurgico y tratamiento medico versus solo recibir un tratamiento (quirurgico o medico) y estatus actual.



Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

En cuanto al tiempo de recurrencia, se observó que en un 53.5% del total de pacientes se encuentran sin recurrencia hasta este momento, sin embargo, el 18.6% presento recaída al año, comparado con 16.3% a los 2 años, posterior a esto inicia el periodo con menor recurrencia siendo a tres y cuatro años con 4.7% y 7% respectivamente, sin observarse recurrencia a los 5 años.

Tabla 4. Periodo en tiempo de recurrencia.

		Número de Pacientes	%
Tiempo de recurrencia	Sin recurrencia	23	53.5%
	Al año	8	18.6%
	Dos años	7	16.3%
	Tres años	2	4.7%
	Cuatro años	3	7.0%
	Cinco años	0	0.0%

Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

El sitio de recurrencia más frecuente se ha caracterizado con metástasis viscerales, siendo estas a pulmón, hígado y sistema nervioso en un 41.9%, mientras que las no viscerales han sido reportadas en un solo caso (2,3%) a sistema óseo y un caso reportado con metástasis a pulmón y sistema óseo representado en un 2.3%.

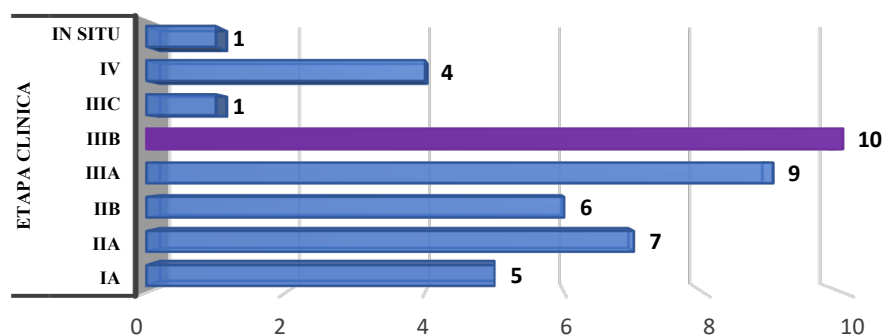
Tabla 5. Sitio de metástasis.

Tipo de metástasis	Sin metástasis	23	53.5%
	Visceral	18	41.9%
	No visceral	1	2.3%
	Ambas	1	2.3%

Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

En base al estadio clínico, el predominante fue el IIIB y IIIA con 23.3% y 20.9% respectivamente, traduciendo que la mayor parte de pacientes al momento de diagnóstico presentan estadios avanzados, así mismo se identificó un 9.3% en estadio IV referente a metástasis, siguiendo en frecuencia, estadio clínico IIA con 16.3% y en menor porcentaje IIC junto a Ca IN SITU con 2.3% respectivamente.

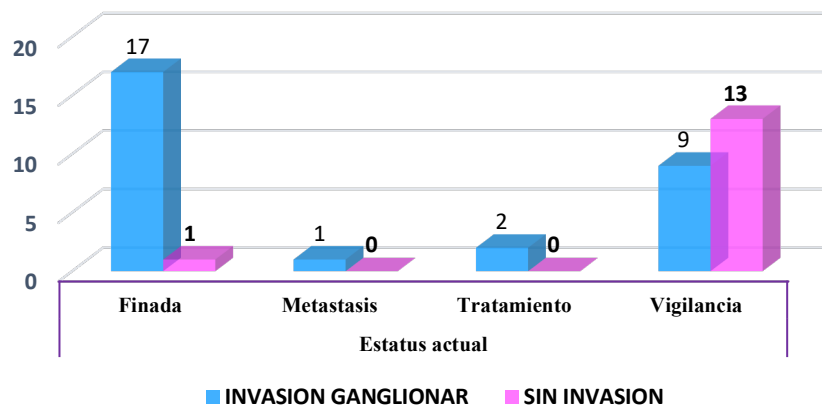
Gráfico 6. Estadio clínico.



Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

De acuerdo al reporte de patología en nuestro estudio, se reporta invasión ganglionar en 29 pacientes equivalente a un 67.4%, en comparación a un 32.5%, negativas a invasión. Al evaluar la mortalidad de pacientes positivas a invasión ganglionar, se reportó un grupo de 17 pacientes equivalente a un 39.5%.

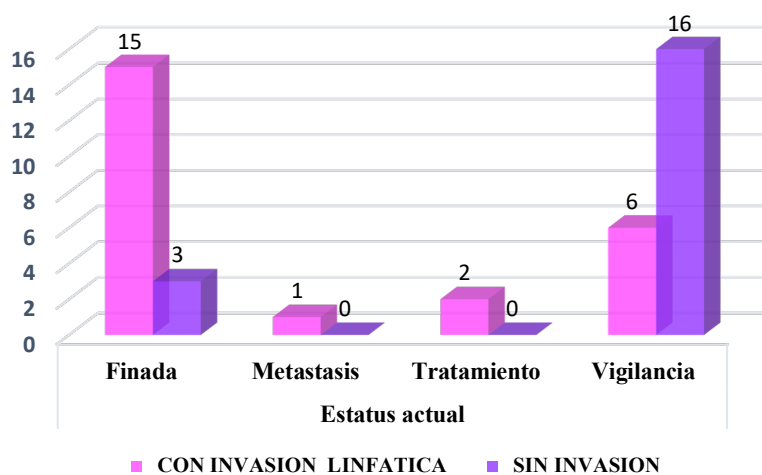
Gráfico 7. Invasión ganglionar con relación al estatus actual de las pacientes.



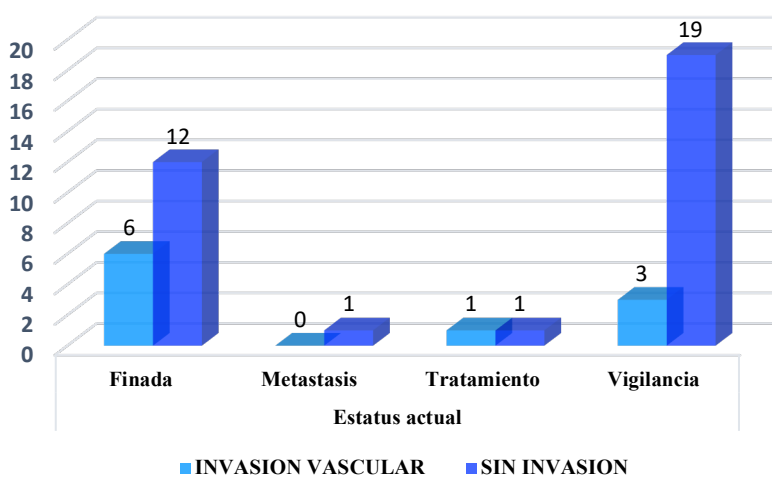
Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

En relación a invasión linfática y vascular y con el periodo libre de enfermedad, se demostró un total de 24 pacientes positivas a invasión linfática, equivalente a 55.8% y un total de 10 pacientes con invasión vascular, representando un 23.2%. Con respecto a mortalidad, en el primer grupo, se demostró un mayor porcentaje en comparación con el segundo grupo, con un 34.8% y 13.9%.

Gráfico 8, 9. Invasión linfática, vascular con relación al estatus actual de las pacientes.



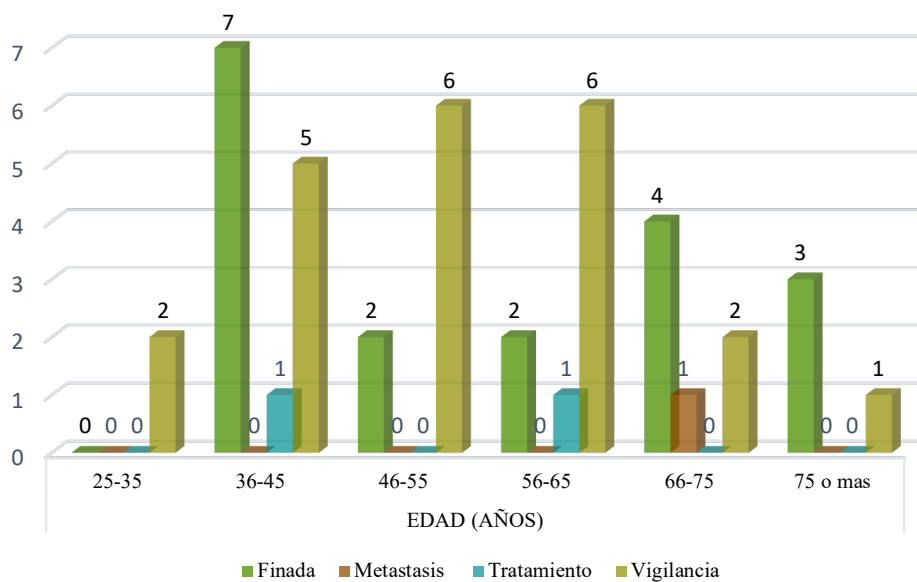
Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022



Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

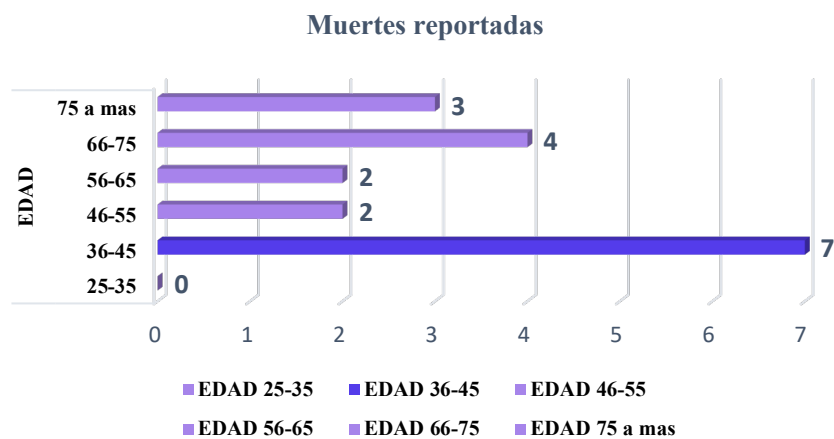
En nuestro estudio el mayor grupo de mujeres con cáncer de mama triple negativo se encontró en el grupo de los 36-45 años, equivalente al 30.2%, sin embargo, el grupo a seguir fue el de 56-65 años con un 20.9%. Con respecto a mortalidad, el primer lugar se reportó en el grupo de los 36-45 años con un 38.9%, seguido por el grupo de 66-75 años con un 22.2% y el único grupo donde no se reportó ninguna muerte fue el de 25-35 años.

Gráfico 10. Grupos de edad y estatus actual



Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

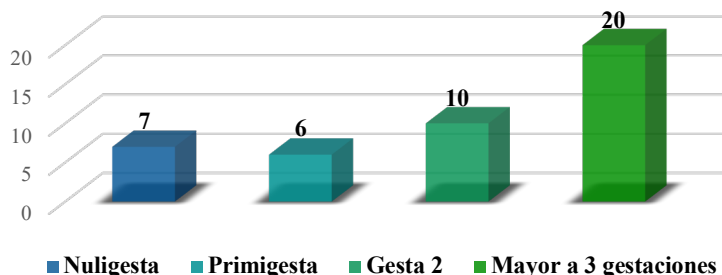
Gráfico 11. Grupos de edad y mortalidad.



Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

En relación al número de gestaciones, en nuestro estudio se reportó, que la mayor parte de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo tuvieron más de 2 gestaciones con un total de 30 pacientes representando el 69.7%, de la misma forma, pacientes con antecedente de una gesta representando el 13.9% y pacientes nuligestas con un 16.2%.

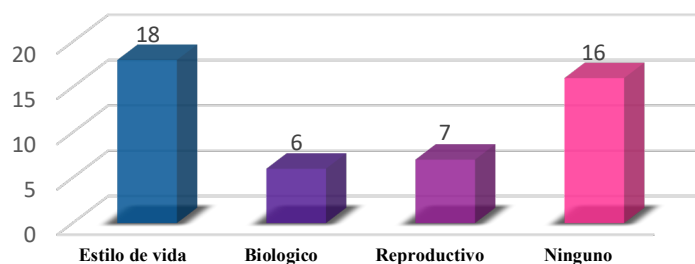
Gráfico 12. Numero de gestaciones.



Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

En relación a los diferentes factores de riesgo detectados en nuestro estudio, clasificándolos en 3 grandes grupos, predominaron el estilo de vida, donde se incluye la obesidad con un total de 11 pacientes, siguiendo el tabaquismo y abandono de tratamiento, establecido por 4 pacientes, mencionando en un caso, cambio por medicina herbolaria; el factor biológico donde se incluye antecedente oncológico familiar en primera línea con 4 casos, reportando principalmente cáncer de mama y cáncer en tracto digestivo, por último el reproductivo donde se encuentran pacientes nuligestas, quedando incompleto este grupo por falta de información en la historia clínica. Así mismo el grupo donde no se identificaron factores de riesgo oncológico, con un total de 16 pacientes.

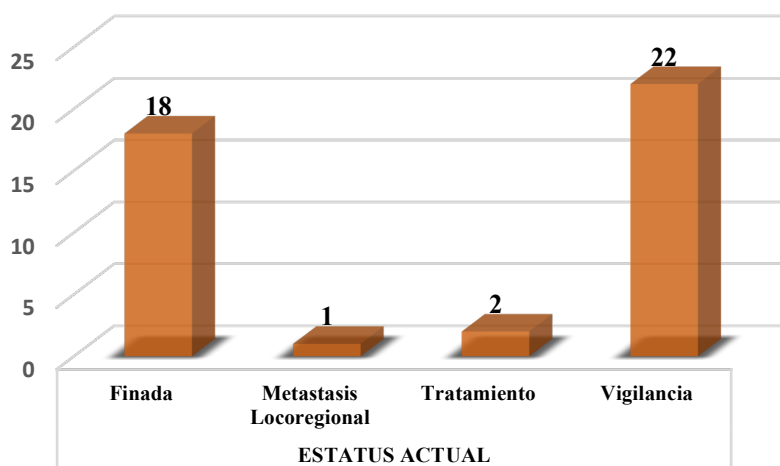
Gráfico 13. Factores de riesgo.



Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

Referente al estado medico actual y a la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama triple negativo en el periodo a 5 años 2018-2022, se demostró una supervivencia de 58.1%. El grupo de pacientes vivas, se pueden dividir de la siguiente forma: con metástasis (2.3%), en tratamiento (4.6%) y pacientes en periodo libre de enfermedad (51.1%) que actualmente se encuentran en seguimiento por parte del servicio de oncología en tiempo y forma establecidos y el grupo de pacientes finadas con 18 pacientes, representando un 41.86%.

Gráfico 14. Estatus actual.



Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

Se realizó análisis en base a la prueba de chi cuadrada con una P menor o igual a 0.05, se obtuvieron los siguientes resultados

Tabla 6. Correlación de características clínicas de pacientes con cáncer de mama triple negativo.

VARIABLES ANALIZADAS	Porcentaje de pacientes	IC 95%	Resultado de análisis P
Tratamiento recibido en relación a supervivencia. Tratamiento médico y quirúrgico. Un solo tratamiento (médico o quirúrgico)	72.1% 27.9%	0.05	0.008
Edad con probabilidad de desarrollo de cáncer de mama.			
25-35 años	4.6%	0.05	0.04
36-45 años	30.2%		
46-55 años	18.7%		
56-65 años	20.9%		
66-75 años	16.2%		
75 a mas	9.3%		
Invasión ganglionar con mortalidad Si No	67.4 32.5	0.05	0.002
Invasión vascular con mortalidad Si No	23.2% 76.7%	0.05	0.35
Invasión linfática con mortalidad Si No	55.8% 44.1%	0.05	0.002

Fuente: Complejo Medico del Sur, 2018-2022

Discusión

Hace más de tres décadas, se describió una proporción de tumores malignos mamarios cuyas células compartían hallazgos fenotípicos similares a los observados en células basales-mioepiteliales del epitelio mamario normal. Este subgrupo de tumores comparte un perfil caracterizado por la falta de expresión de receptores de estrógenos, progesterona y HER-2 y de expresión de algunas citoqueratinas, como citoqueratina 5 y 6 ²⁴. Se demostró, además, una menor supervivencia global, comparada con otros tumores de características fenotípicas diferentes.

A pesar de los avances en la oncología moderna, el cáncer de mama es la principal causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres en todo el mundo; es una enfermedad de evolución natural compleja. El cáncer de mama triple negativo constituye un desafío para el médico, considerando las características clínicas de este subtipo, destaca su rápido crecimiento, alta capacidad de diseminación ganglionar y a distancia, así como su predisposición en México de presentarse en mujeres jóvenes, lo que confiere un pronóstico sombrío.

La Supervivencia a 5 años del cáncer de mama triple negativo en el presente estudio fue de 58.14% con un total de 164 pacientes activas en el año 2018 con diagnóstico de cáncer de mama y 43 pacientes con diagnóstico inmunohistoquímico de cáncer de mama triple negativo, así demostrando una disminución en el porcentaje de supervivencia respecto a datos similares encontrados en el estudio retrospectivo reportado por el Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de México del año 1998 al 2008, el cual tuvo como objetivo determinar la prevalencia así como las características clinicopatológicas y su impacto pronóstico de la patología, con un total de 2074 pacientes, reportando una tasa de supervivencia a los 3 años del 84.7% y a los 5 años del 76.4% ²⁵.

Otro ejemplo importante en población Latinoamericana, es el estudio retrospectivo realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas “Dr. Eduardo Cáceres Graziani” (INEN), Lima Perú donde tras estudiar 123 casos, se reportó una supervivencia global a 5 años de 67.5% ²². haciendo énfasis en que cuya población es étnicamente similar a la mexicana.

La prevalencia reportada en la literatura de tumores de mama triple negativo ha variado desde un 11.9% hasta un 25% y parece variar de manera importante según el grupo racial o estado de edad reproductiva, pues llega a hacer tan alta como del 39% en pacientes afroamericanas²⁵. En nuestra población, haciendo referencia a nivel local, tomando datos obtenidos del estudio de tesis “clasificación molecular del cáncer de mama mediante inmunohistoquímica en pacientes tratadas durante diez años” en el hospital de la mujer Puebla año 2022 se reporta una prevalencia del 21.3% en comparación de un 26.2% con nuestro estudio.

Tomando como referencia a la población mexicana podemos citar el artículo de Lara Medina et al ²⁵. donde se halló una prevalencia del 23.1% concordante con el estudio realizado en nuestro hospital. En países latinoamericanos la prevalencia varia desde un 8.01% reportado en el instituto nacional de cancerología y en el Hospital de San José, Colombia, durante el periodo 2006-2008²⁷. la cual claramente se encuentra por debajo de las estadísticas reportadas, probablemente las diferencias raciales pueden influir en el resultado. Se puede mencionar series publicadas, como la de Vallejos et al, la cual en una serie de 1198 pacientes con cáncer de mama halló una incidencia del 21.3% de tumores basal like mostrando la mayor prevalencia de tumores pobremente diferenciados (70.3%) ²⁸.

Y el estudio de De Brot et al. En Belo Horizonte Brasil, quienes en una serie de 140 tumores triple negativos hallaron una frecuencia de 105 tumores basal like (75%) los cuales presentaban un comportamiento clínico más agresivo y con más pobre pronóstico como se demuestra en los diferentes reportes de la literatura²⁹.

Estados Unidos de América ha sido un importante referente para obtención de información estadística, las cuales se han utilizado como comparación y referente principal en la salud pública de muchos países, en nuestro caso, se pueden mencionar los siguientes datos durante el periodo 2011-2013 donde se diagnosticaron 595,789 casos de cáncer de mama, de estos casos, aproximadamente 67,903 casos fueron cáncer de mama triple negativo, ocupando una incidencia total de 11.4% ³⁰, mostrando una discordancia marcada respecto a la población Latinoamérica incluyendo a México, sin embargo también se pueden observar variaciones completamente notorias dentro del país que hacen confirmar la predisposición de este subtipo

por grupo étnico/raza donde se reporta una incidencia de hasta 20.5% ³⁰ en mujeres de raza negra, así mismo la población donde se agruparon la mayor cantidad de casos fue el Atlántico Sur y Centro Sur Este con datos compatibles obtenidos en nuestra población.

Algunos factores como la expresión genética y factores sociodemográficos desiguales podrían influir en los resultados anteriormente descritos; Sin embargo, se los debe interpretar con precaución, ante los posibles sesgos de información y ante el hecho de que la literatura mundial no ha encontrado un consenso para identificar los tumores basales like por inmunohistoquímica.

Múltiples estudios han demostrado una relación entre el subtipo molecular y el pronóstico de la paciente. El subtipo basal like es agresivo con peor pronóstico y se asocia con el aumento en la presencia de metástasis pulmonares y cerebrales, así como una supervivencia más pobre, en comparación con los demás subtipos.

Los tumores triple-negativos evaluados en el presente estudio compartieron en su mayoría factores de mal pronóstico, como alto grado histológico, invasión linfovascular, tumores mayores a 2 cm y compromiso metastásico ganglionar. Dichos hallazgos son similares a los publicados en la literatura acerca de las características morfológicas de los tumores triple negativos.

Dentro de los principales factores de mal pronóstico detectados en nuestro estudio, se puede mencionar el estudio de las variables entre tamaño tumoral y tipo de recaída, donde se pudo apreciar un aumento en la frecuencia, entre mayor sea el tamaño tumoral con la presencia de metástasis, sobre todo en tumores mayores a 5 cm y la relación presente en el desarrollo de metástasis viscerales y no viscerales; Al mismo tiempo se puede observar que la mayor parte de pacientes finadas se encontraron con tumores mayores a 2 cm.

Sin embargo, en la actualidad el factor pronóstico más importante relacionado con el control local, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global lo constituye la invasión a ganglios linfáticos axilares y la invasión vascular, en nuestro estudio, se demostró un resultado ampliamente significativo en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama

triple negativo, pues se identificó la diferencia entre el grupo de pacientes con positividad y su estatus actual, ya que el mayor porcentaje de paciente con invasión se encuentran en el grupo de pacientes finadas, respecto a las pacientes que no mostraron invasión, que actualmente se encuentra en un periodo libre de enfermedad. Lo que se demuestra en la literatura “La presencia de ganglios axilares macroscópicamente tumorales afecta desfavorablemente al pronóstico”²⁰.

La edad, juega un papel importante en el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama triple negativo, en diferentes publicaciones hacen referencia a que las pacientes jóvenes presentan formas más agresivas de CM en comparación de mujeres mayores. En nuestra población de estudio la edad media fue de 54 años, sin embargo, el grupo promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 36-45 años, demostrando respecto al estudio de Lara Medina et al ²⁵. donde la edad promedio de presentación fue 50 años una diferencia de 4 años. Citando el mencionado estudio realizado en población mexicana, se encontró una diferencia significativa en cuanto a sobrevida, donde se demostró una supervivencia a 5 años en pacientes premenopáusicas de 77.6% versus un 61.1% en nuestro estudio, donde el principal grupo de mortalidad fue localizado en pacientes jóvenes en comparación a dicha serie donde las pacientes más afectadas fue el grupo de pacientes postmenopáusicas.

El cáncer de mama triple negativo es un grupo heterogéneo que abarca una amplia gama de características clínicas. Actualmente no existe ningún método eficaz para la detección precoz ni tratamiento específico, existen varias dianas terapéuticas, algunas de las cuales todavía están en investigación. Actualmente la mejor opción tratamiento para este tipo de cáncer de mama es el quirúrgico, asociado con quimioterapia.

El presente estudio nos muestra la necesidad de resaltar en la importancia de la medicina preventiva, en cuanto quepa la posibilidad realizar una medicina personalizada así como de un trabajo multi e interdisciplinario que involucra a investigadores, médicos, patólogos, médicos radiólogos y cirujanos, con la finalidad de ofrecer a los pacientes mayores posibilidades de detección oportuna, seguimiento, control estricto, adecuado y un tratamiento oportuno y de esta forma mejorar el pronóstico y sobrevida de las mujeres afectadas.

Conclusión

De acuerdo al análisis realizado se encontró que la supervivencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo es generalmente baja en comparación con otros subtipos de cáncer de mama, esto debido a la falta de receptores hormonales y la ausencia de la proteína HER2 que hacen que este tipo de cáncer se comporte de una forma más agresiva y de difícil tratamiento, aunado también a que los pacientes con cáncer de mama triple negativo posean menos opciones del mismo, ya que no responden a la terapia hormonal o los medicamentos del grupo de anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína HER2, específicamente. Sin embargo, a pesar de los factores del mal pronóstico con los que cuenta el triple negativo, existen numerosos casos de pacientes que han mostrado una supervivencia a largo plazo. Investigaciones recientes han demostrado que la inmunoterapia y la terapia dirigida a mutaciones genéticas específicas podrían ser prometedoras para mejorar los resultados en este subtipo de cáncer de mama por mencionar un ejemplo, los inhibidores de anti-PDL1 o anti PD1.

Por lo tanto, se concluye que, aunque la supervivencia en este tipo de pacientes es baja y con mal pronóstico, es importante continuar con la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos, validar biomarcadores específicos que pueden utilizarse en la predicción del pronóstico y en la identificación de posibles blancos terapéuticos, de la misma forma la importancia de realizar tamizajes y diagnósticos tempranos y certeros para mejorar los resultados, el pronóstico de supervivencia y la calidad de vida de estas pacientes. Además, de hacer recomendaciones para brindar un seguimiento y apoyo adecuados, tanto durante el tratamiento como después, con el fin de proporcionarles la mejor atención posible.

Bibliografía

Antecedentes generales

1. Iwasa J, Marshall W. (2019) Karp Gerald. Biología Celular y Molecular. Octava Edición. MC Graw Hill.
2. Niederhuber E. John, Armitage O. James, Doroshow H. James, Kastan B. Michael, Tepper E. Joel. (2020). Abeloff. Oncología clínica. Sexta Edición. Elsevier.
3. Gargantilla Madera P, Arroyo Pardo N. Cáncer de escroto: primera neoplasia profesional. 2015. Arch Prev Riesgos Labor; 18 (4): 200.
4. Reyes Barcardí K, Castellanos Robaina MS. Virus oncogénicos. Artículo de revisión. 2013. Rev Cubana Genet Comunit. 2013; 7 (2): 4-11.
5. Fernandez-Calderón M, Betés Ibáñez MT. La aspirina en la prevención primaria del cáncer colorrectal. 2012. An. Sist. Sanit. Navar; 35 (2): 261-267.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin. 2006; 56: 106-130.
7. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics Review, 2022. National Cancer Institute, Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov>, based on November 2022 SEER datasubmission, posted to the SEER website, 2022.
8. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2001; 344(4): 276-285.
9. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2000; 342(8): 564-571.
10. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual. In FL Greene, DL Page, ID Fleming, et al. Springer-Verlag. New York, 2002. 223-240.
11. Globocan 2004. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.
12. Organización Panamericana Sanitaria/Organización Mundial de la Salud. Situación de la salud en las Américas. Indicadores básicos 2014. Washington D.C. 2014.
13. Colditz G, Baer H and Tamimi R. Breast Cancer. In: Schottenfeld D and Fraumeni JK. Chapter 51. Cancer Epidemiology and prevention. 3nt edition. New York, Oxford Press. 2006. 995 p.

14. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Anuarios de morbilidad 2015. Available at: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>.
15. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in the United States or European countries. *Cancer* 2001;91(4):863-868.
16. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario 2017, Séptima revisión. México. Elsevier Masson Doyma. 2017.
17. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.
18. Unger-Saldaña K, Miranda A, Zarco-Espinosa G, et al. Health System delay and its effects on clinical stage of breast cancer: Multicenter study. *Cancer* 2015; 121(3):2198-2206.
19. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. *Gineco Obstet Mex* 2016; 84(8):498-506.
20. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. <http://gco.iarc.fr>
21. United Nations. Sustainable Development Goals. <https://www.un.org/sustainabledevelopment>
22. Ramos AK, Correa A. Trinidad. Perspectives on Breast Health Education and Services Among Recent Hispanic Immigrant Women in the Midwest: A Qualitative Study in Lancaster County, Nebraska. *J Cancer Educ* 31(4): 666-672.
23. Curbow B, Garza MA, Mc Donnell K, et al. Community-Based cancer screening programs in older populations: Making progress but can we do better? *J Prev Med* 2004; 38:676-693.
24. IUCC. Prevention: Breast Cancer Risk Factors and Prevention. The Breast Health Global Initiative. 2017.
25. Soto-Perez-de-Celis E, Smith DD, Rojo-Castillo MP, et al. Implementation of a School-Based Educational Program to Increase Breast Cancer Awareness and Promote Intergenerational Transmission of Knowledge in a Rural Mexican Community. *Oncologist*. 2017 Oct;22(10): 1249-1256.
26. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011. Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, México, Secretaría de Salud. 2011.

27. Guía de práctica clínica, prevención y diagnóstico oportuno del cáncer de mama en el primer y segundo nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC).
28. Haines A. Identification assessment and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349: g6608.
29. Aguilar-Cordero MJ, González-Jimenez E, García-López AP. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nutr Hosp* 2011;26(4):899-903.
30. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body mass, index in 2012: a population based study. *Lancet Oncol* 2015; 16(1)36-46.
31. Blair CK, Robien K, Inove-Choi, et al. Physical inactivity and risk of poor quality of life among elderly cancer survivors compared to women without cancer. The Iowa Women's Health Study. *J Cancer Surviv*. Published on line may 25-2015.
32. Ortiz SP, Torres-Mejía G, Mainero F, et al. Actividad física y cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Salud Pub Mex* 2008;50(2).
33. Casla-Barrio S, Sampedro-Molinuelo J, et al. Cáncer de mama y ejercicio físico. Estudio piloto. *Rev Andal Med Deporte* 2012;5(4): 134-139.
34. Elme A, Utraianen M, et al. Obesity and physical inactivity are related to impaired physical health of breast cancer survivors. *Anticancer Res* 2013; 33:1595-602.
35. Barbara L. Hoffman, John O. Schorge, Lisa M. Halvorson, Cherine A. Hamid, Marlene M. Corton, Joseph L. Schaffer. (2022) *Williams Ginecología*. Cuarta Edición. MC Graw Hill.
36. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797): 747-752.
37. Alcaide Lucena M, Rodríguez González CJ, De Reyes Lartategui S, Gallart Aragón T, Sánchez Barrón MT, García Rubio J, Torné Poyatos P. Molecular classification of breast cancer. Treatment and prognosis implications. *Cirugía Andaluza*. 2021. Vol. 32; 2.155-159.
38. Oeffinger KC, F. E. (2015). Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the America Cancer Society. *JAMA*. 1599-1614.
39. Keating, N. L. (2018). Breast cancer screening in 2018: time for shared decision making. *JAMA*, 1814-1815.
40. Buchberg, W. G. G. (2018). Combined screening with mammography and ultrasound in a population-based screening program. *European journal of radiology*, 24-29.

41. Witten, M.&. (2018). Screening mammography: recommendations and controversies. *Surgical Clinics*, 667-675.
42. American College of Radiology, &. D. (2013). BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System; Mammography, Ultrasound, Magnetic Resonance Imaging, Follow-up and Outcome Monitoring, Data Dictionary. ACR. American College of Radiology.
43. Giuliano A, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017 Mar 14. DOI: 10.3322/caac.21393.
44. AJCC cancer staging manual. 8 Edition. Springer 2018, part 11.
45. NCCN Guidelines 2021. The Breast.

Antecedentes específicos

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797): 747-752.
2. Datos estadísticos sobre el cáncer: cáncer de mama. TK Instituto Nacional del Cáncer. 2021. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
3. Howard FM, Olopade Ol. Epidemiología del cáncer de mama triple negativo. *Cáncer j*. 2021; 27 (1):8-16.
4. O'Reily D, Sendi MA, Kelly CM. Descripción general de los avances recientes en el cáncer de mama metastásico triple negativo. *Mundo J Clin Oncol*. 2021; 12 (3): 164-182. DOI: 10.5306/wjco.v12.i3.164.
5. García E, Luna I, Persad KL, et al. Inhibición del cáncer de mama triple negativo. Metástasis e invasividad de nuevos fármacos que se dirigen de la transición epitelial a mesenquimatosa. *Representante científico*. 2021; 11:11757. DOI: 10.1038/s41598-021-91344-7.
6. Scott LC, Mobley LR, Kuo T, Il'yasova D. Actualización sobre las disparidades del cáncer de mama triple negativo en los Estados Unidos: un estudio poblacional de la base de datos de estadísticas del cáncer de los Estados Unidos, 2010 a 2014. *Cáncer*. 2019; 125(19):3412-3417. doi.org/10.1002/cncr.32207.
7. Tzikas AK, Nemes S, Linderholm BK. Una comparación entre pacientes jóvenes y mayores con cáncer de mama triple negativo: biología, supervivencia y patrones metastásicos. *Tratamiento del cáncer de mama*. 2020; 182(3):643-654. DOI: 10.1007/s10549-020-05727-x.

8. Cáncer de mama invasivo. Pautas de NCCN para pacientes. Publicado en 2020. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/breast-invasive-patient.pdf>.
9. Pautas de práctica clínica de NCCN en oncología: cáncer de mama. Versión 8.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/brast.pdf.
10. Tratamiento del cáncer de mama triple negativo. Sociedad Americana del cáncer. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/treatment-of-triple-negative.html>.
11. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan en cáncer de mama metastásico triple negativo. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1529-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2028485.
12. Miles D, Glicorov J, André F, et al. Resultados primarios de IMpassion131, un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de paclitaxel de primera línea con o sin atezolizumab para el cáncer de mama triple negativo localmente avanzado/metastásico no resecable. *Ana Oncol.* 2021; 32(8):994-1004. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.801.
13. Uscanga-Perales GI, Santuario-Facio SK, Ortiz-López R. Triple negative breast cancer: Deciphering the biology and heterogeneity. *Medicina Universitaria.* 2016; 18(71): 105-114.
14. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarty AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121 (7): 2750-67.
15. Landry I, Sumbly V, Vest M. Advancements in the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer: A Narrative Review of the Literature. 2022. *Cereus* 14(2): e21970.
16. Won KA, Spruck C. Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives. 2020. *International Journal of Oncology.* 57: 1245-1261.
17. Hernández-Álvarez C, Romo-Aguirre C, Ortiz-de-Iturbide C. Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Ángeles Pedregal. *Act Méd Grupo Ángeles.* 2017. 10 (3).
18. Heredia-Martínez B, González-Fernández H. Caracterización del cáncer de mama triple negativo. *Revista Finlay.* 2020; 10 (3).
19. Quirós J, Espinoza K. Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Med Leg Costa Rica. Revista en internet.* 2017; 34 (1).

20. LaCruz JL, Máquez M, López F, Borges R, Valero JA, Valero O. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Rev Venez Oncol.* 2012; 24(2).
21. Casimo C, Arra MI, Gentila LA, Martínez F, Stigliano JH, Prieto C, et al. Características imagenológicas del cáncer de mama triple negativo. *Rev Argent Mastol.* 2018; 37 (134).
22. Mallma V, Veliz K, Enríquez D, Abugattas JE, Mas L, Neciosup S, et al. Influencia del tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante en el desenlace clínico en el cáncer de mama triple negativo. *Carcinos.* 2016; 6 (1).
23. Brenes MA, Vargas N. Cáncer de mama triple negativo en estadios temprano: perfil clínico y anatomopatológico. *Rev Med Costa Rica Centroam.* 2015; 72 (614).
24. Dairkee SH, Mayall BH, Smith Hs, et al. Monoclonal marker that predicts early recurrence of breast cancer. *Lancet.* 1987; 1:514.
25. Lara-Medina F, P.rez-S.nchez V, Saavedra-P.rez D, et al. Triple-negative breast cancer in hispanic patients: High prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer.* 2011; 117:3658-69.
26. Medicentro Electrónica vol.27 no.1 Santa Clara ene.-mar. 2023 Epub 01-Ene-2023.
27. Garcia O, Ossa C, Beltran M, et al. Descripción de una cohorte de pacientes con cáncer de mama triple negativo subtipo basal like, atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología y en el Hospital de San José durante el periodo 2006-2008. *Rev Colomb Cancerol* 2012;16(2):91-99.
28. Vallejos CS, Gomez HL, Cruz WR, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a Peruvian hospital database. *Clinical Breast Cancer.* 2010; 10:294-300.
29. De Brot M, Soares FA, Stiepcich M, et al. Basal-like breast cancers: clinicopathological features and outcome. *Rev Assoc Med Bras.* 2009; 55:529-34.
30. Moss J, Tatalovich Z, Zhu L, et al. Triple-negative breast cancer incidence in the United States: Ecological correlations with area-level sociodemographics, healthcare, and health behaviors. *Breast Cancer.* Author manuscript; available in PMC 2022 January 01.