



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA

TÍTULO DE MÉDICO

Incidencia y supervivencia de pacientes diagnosticados con cáncer de mama triple negativo, por medio de inmunohistoquímica, en el hospital de SOLCA Loja durante el periodo enero 2010-diciembre 2014.

TRABAJO DE TITULACIÓN

AUTOR: Castillo Guamán, René Fernando

DIRECTOR: Castillo Córdova, Paúl Humberto, Dr.

LOJA – ECUADOR

2018



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2018

APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Doctor.

Paúl Humberto Castillo Córdova

DOCENTE DE LA TITULACIÓN

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación "Incidencia y supervivencia de pacientes diagnosticados con cáncer de mama triple negativo, por medio de inmunohistoquímica, en el hospital de Solca Loja durante el periodo enero 2010-diciembre 2014" realizado por René Fernando Castillo Guamán, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, septiembre de 2018

f):

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

Yo, René Fernando Castillo Guamán, declaro ser autor del presente trabajo de titulación “Incidencia y supervivencia de pacientes diagnosticados con cáncer de mama triple negativo, por medio de inmunohistoquímica, en el hospital de SOLCA Loja durante el periodo enero 2010 - diciembre 2014”, de la Titulación de Medicina, siendo Paúl Castillo Córdova director del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además, certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado o trabajos de titulación que se realicen con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

f):

Autor: René Fernando Castillo Guamán

Cédula: 1104880669

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado primeramente a mis padres, René y Mónica, ya que ellos son las personas que me han apoyado desde el inicio de esta hermosa carrera, gracias a su apoyo, ánimo y consejos he podido ir avanzando poco a poco en este sueño; a mis hermanos, Karla y Santiago; a mis abuelitos paternos, Luis y Dolores; y maternos, Hugo y América; porque han estado alentándome y brindándome sus sabios consejos a lo largo de mi vida estudiantil, porque me han regalado su cariño, su comprensión y principalmente porque son una parte muy importante para mí.

-René

AGRADECIMIENTOS

Primeramente agradecerle a Dios, por permitirme seguir la carrera de Medicina, por darme la vocación y el amor necesario para poder ayudar a las personas que lo necesiten.

Al Hospital SOLCA Loja, por permitirme recolectar los datos y así poder realizar este trabajo de investigación.

A la Universidad Técnica Particular de Loja, en especial a las autoridades de la Titulación de Medicina, por darme la oportunidad de estudiar esta carrera que he querido desde niño y que estoy cada día más cerca a culminar.

Al Doctor Paúl Castillo Córdova, director de este trabajo de investigación, por orientarme a lo largo de su elaboración.

Al Doctor Pablo Aldaz Roldán y Doctora Stefanía Bautista Valarezo, docentes de la Universidad Técnica Particular de Loja, por su ayuda y tutela en la elaboración de este proyecto.

-René

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CARÁTULA.....	i
APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	ii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTOS.....	v
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	vi
ÍNDICE DE TABLAS	viii
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN	3
1 CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO.....	6
1.1 Conceptos y generalidades.....	7
1.2 Epidemiología.....	7
1.2.1 Local.....	7
1.2.2 Nacional.....	7
1.2.3 Internacional.....	7
1.3 Factores de riesgo	8
1.4 Clasificación	8
1.4.1 Clasificación molecular del cáncer de mama.....	9
1.5 Diagnóstico	12
1.5.1 Mamografía.....	12
1.5.2 Ecografía.....	12
1.5.3 Diagnóstico histológico.....	13
1.5.4 Diagnóstico molecular.....	13
1.5.5 Estudio de extensión tumoral.....	14
1.6 Tratamiento.....	14
1.6.1 Tratamientos locales.....	14
1.6.2 Tratamientos sistémicos:.....	15
1.6.3 Terapia hormonal.....	16
1.6.4 Terapia blanco o target.....	16
2 CAPÍTULO II: Diseño metodológico	17
2.1 Objetivos	19
2.1.1 Objetivo general	19
2.1.2 Objetivos específicos.....	19
2.2 Metodología.....	20

2.2.1	<i>Tipo de estudio:</i>	20
2.2.2	<i>Universo:</i>	20
2.2.3	<i>Muestra:</i>	20
	<i>Hipótesis:</i>	21
2.2.4	<i>Operacionalización de variables:</i>	21
2.2.5	<i>Métodos e instrumentos de recolección de datos:</i>	25
2.2.6	<i>Procedimiento:</i>	25
2.2.7	<i>Plan de tabulación y análisis:</i>	26
		27
CAPITULO III: Discusión de resultados y análisis		27
3		27
3.1	Resultados	28
3.1.1	<i>Resultado 1: Incidencia del Cáncer de mama triple negativo en Loja</i>	28
3.1.2	<i>Resultado 2: Incidencia de cáncer de mama triple negativo por grupo etario</i>	30
3.1.3	<i>Resultado 3: Incidencia del cáncer de mama triple negativo por zona de residencia</i>	31
3.1.4	<i>Resultado 4: Incidencia de cáncer de mama triple negativo por estadio clínico</i>	32
3.1.5	<i>Resultado 5: Incidencia de metástasis en pacientes con cáncer de mama triple negativo</i>	33
3.1.6	<i>Resultado 6: Supervivencia global a 5 años en pacientes con cáncer de mama triple negativo</i>	35
3.2	Discusión	36
CONCLUSIONES		39
RECOMENDACIONES		40
BIBLIOGRAFÍA		41
4	ANEXOS	48
4.1	Anexo 1: Ficha de Observación	49
		49
4.2	Anexo 2: Clasificación TNM	50
4.3	Anexo 3: Clasificación según la localización	52
4.4	Anexo 4: Clasificación histológica	54
4.5	Anexo 5: Clasificación molecular	54
4.6	Anexo 6: BIRADS	54
4.7	Anexo 7: Oficios de Solicitud de Datos a SOLCA	55
4.8	Anexo 8: Evidencia de porcentaje del sistema antiplagio (urkund)	58

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: Incidencia del cáncer de mama triple negativo durante el periodo 2010-2014.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabla 2: Edad de pacientes con cáncer de mama triple negativo.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabla 3: Caracterización global de cáncer de mama por zona de residencia</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 4: Incidencia por estadio clínico</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 5: Incidencia de metástasis en cáncer de mama triple negativo</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 6: Sitio de metástasis</i>	<i>34</i>
<i>Tabla 7: Supervivencia global por estadio clínico.....</i>	<i>35</i>

RESUMEN

El objetivo general del presente estudio fue obtener la incidencia y supervivencia de pacientes diagnosticados con cáncer de mama triple negativo, por medio de estudio inmunohistoquímico, en el Hospital de SOLCA Loja durante el periodo enero 2010 a diciembre 2014, para determinar el pronóstico de la enfermedad. Para ello, se procedió a buscar en la base de datos del hospital a las pacientes con dicha patología para poder graficar la incidencia y las curvas de supervivencia. Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la incidencia es de 10.15%, siendo las mujeres que se encuentran entre 40 y 50 años y que residen en las zonas urbanas de la ciudad de Loja las de mayor incidencia. La supervivencia global, por estadio clínico, en los pacientes con cáncer triple negativo es de 86.7% para el estadio clínico II, 76.9% para el estadio III y 0% para el estadio IV, cabe recalcar que los pacientes en estadio IV fallecieron antes de los 3 años posterior al diagnóstico de su enfermedad; además que no existieron pacientes en estadio clínico I en este estudio.

Palabras clave: cáncer de mama, triple negativo, incidencia, supervivencia global, metástasis, edad, residencia

ABSTRACT

The general objective of the study was to obtain the incidence and survival of patients diagnosed with triple negative breast cancer through an immunohistochemistry study at SOLCA hospital located in the city of Loja during the period between January 2010 and December 2014, to determine the prognosis of the disease. Firstly, the information required for making the incidence charts and survival curves was taken from the database of this hospital. The results of the investigation showed that the incidence is the 10.15%, where the women who were between 40 and 50 years living in urban areas of the city were in higher risk. Moreover, the overall survival according the clinical stage in patients with triple negative cancer is 86.7% for clinical stage II, 76.9% for stage III and 0% for stage IV and it should be emphasized that stage IV patients died in less than 3 years after their diagnosis. In addition, there were no patients in clinical stage I in this study.

Key words: breast cancer, triple negative, incidence, overall survival, metastasis, age, residence

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la multiplicación excesiva de células anormales, sobre un tejido de células normales (Stricker & Kumar, 2010), que pueden migrar hacia otras partes del cuerpo por diferentes vías, lo cual se conoce como cáncer invasor o maligno (OMS, 2015). En el presente estudio se trata sobre la incidencia y supervivencia del cáncer de mama triple negativo en las mujeres diagnosticadas en el Instituto de SOLCA, Núcleo de Loja.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer de mama es el cáncer más común en todo el mundo representando el 16% del total de cánceres femeninos (OMS, 2015). Según los datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en el continente americano existe una incidencia del 29% de cáncer de mama en la población femenina y es la segunda causa de muerte por tumores malignos para este grupo de población, siendo superada únicamente por el cáncer de pulmón (OPS, 2012). En el Ecuador el cáncer de mama es el tercer tipo de cáncer más frecuente en la población femenina y el cáncer con mayor mortalidad (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2011) . La incidencia mundial estimada es de 10 200 nuevos casos por año, y casi la mitad de ellos se diagnostican en etapas avanzadas disminuyendo la posibilidad de curación y supervivencia (OMS, 2015).

Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama es el sexo, ya que solo el 1% de los casos de cáncer ocurre en hombres, representando una relación 150:1 (Longo, y otros, 2012). Además de otros factores que también intervienen, como son: edad, edad de la menarquia, edad en el momento del primer parto tras un embarazo a término, familiares en primer grado con cáncer de mama, raza/etnia, exposición a estrógenos o radiación, densidad mamaria, dieta, obesidad, ejercicio, lactancia o tabaco (Kumar, Abbas , Fausto, & Aster, 2012)

El carcinoma mamario se puede clasificar de distintas maneras de acuerdo al *College of American Pathologist* y *American Joint Committee for Cancer Staging* se clasifica de acuerdo al TNM (tamaño de la tumoración, nódulos o ganglios linfáticos afectados y metástasis) que comprende el tipo y grado histológico (Imigo, Mansilla, Poblete, Delama, & Fonfach, 2011). Actualmente se asume que la diversidad clínica y pronóstica del cáncer de mama se establece a nivel molecular mediante técnicas de análisis genómico, lo que permite comprender el comportamiento biológico del cáncer de mama e individualizar el pronóstico y tratamiento del paciente; lo antes citado ha permitido diferenciar distintos subtipos de cáncer de mama según sus receptores (Arrechea Irigoyen, y otros, 2011). Dicha clasificación puede ser costosa, por ello el perfil de tinción por inmunohistoquímica (IHQ) de las muestras fijas en formol y puestas

en parafina puede ser un sustituto útil en el análisis de la expresión genética (Olaya Guzmán, 2010). La clasificación molecular va a depender de la actividad de los distintos receptores que se encuentran en la mama (receptor de estrógeno, receptor de progesterona y HER2), siendo el factor pronóstico más específico es el receptor de estrógeno (RE) (Lara Medina, y otros, 2011).

Se puede clasificar al cáncer de mama de acuerdo al receptor de estrógeno (RE) en dos grupos; RE+ que se subdivide en luminal A y B; y RE- que se subdivide en HER2+, basal y normal, éste último podría representar solamente una extensión del perfil de expresión entre HER2 y el tipo basal (Van't Veer, y otros, 2002) o por contaminación de la muestra, por lo que generalmente se lo clasifica en tipo luminal A, luminal B, Her2+ o enriched y basal o triple negativo (Perou, y otros, 2000).

- **Luminal A:** son aquellas tumoraciones que tienen receptores hormonales positivos para estrógeno y progesterona (llamados también hormonodependientes), es el tipo de cáncer más frecuente (60%) y de mejor pronóstico (Mocellin, y otros, 2005) (Asociación Española Contra el Cáncer, 2013). El tratamiento se basa en hormonoterapia (tamoxifeno) ya que no presenta respuesta alguna a la quimioterapia.
- **Luminal B:** la célula tumoral tiene receptores positivos para estrógenos y/o progesterona pero también se encuentra sobreexpresada la proteína HER2/neu. Se estima que suponen el 15-20% de los cánceres de mama (Mocellin, y otros, 2005). Es de buen pronóstico pero peor que el luminal A. El tratamiento se basa en hormonoterapia (tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa) + quimioterapia (en algunos casos) ya que suele presentar alguna respuesta clínica en el 6% de los casos (Romond, y otros, 2005).
- **HER2/neu positivo:** la célula tumoral tiene la proteína HER2/neu sobreexpresada y no contienen receptores para estrógeno o progesterona. Su incidencia estimada es del 15-20% y es un subtipo altamente agresivo (Mocellin, y otros, 2005). El tratamiento se basa en antraciclinas y taxanos, presenta una respuesta patológica completa mayor (46%) que los luminales (Rouzier, y otros, 2005). También se beneficia trastuzumab, debido a que tiene agentes blancos moleculares, en conjunto con la quimioterapia neoadyuvante disminuyendo el número de recaídas (Romond, y otros, 2005).
- **Basal like (Triple negativo):** la célula tumoral no tiene receptores para hormonas como estrógenos o progesterona, ni para la proteína HER2/neu. Su incidencia va del 10-15% de los casos (Mocellin, y otros, 2005). El riesgo de recaídas es mayor que el de aquellos tumores que presentan receptores hormonales, presentando mayor riesgo en los primeros 3 años (Imigo, Mansilla, Poblete, Delama, & Fonfach, 2011). El tratamiento se basa en la quimioterapia debido a la alta sensibilidad. Este

subtipo tiene una respuesta patológica completa del 45% a la quimioterapia neoadyuvante basada en paclitaxel seguida de 5-fluoracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (Rouzier, y otros, 2005).

Es de vital importancia conocer la IHQ del cáncer de mama debido a que cada subtipo de la clasificación molecular tiene un tratamiento específico, ya sea hormonoterapia o quimioterapia y un subtipo no va a responder si no es su tratamiento específico dirigido hacia células blanco (Kumar, Abbas , Fausto, & Aster, 2012). El subtipo de cáncer de mama triple negativo, no va a responder a la hormonoterapia, solamente a la quimioterapia y responde de mejor manera si se trata de quimioterapia neoadyuvante (Reis Filho & Tutt, 2008).

Los pacientes con cáncer de mama triple negativo o basal, según la literatura, presentan un peor pronóstico debido a que muestran necrosis central, proliferación microvascular, en su mayoría tienen mayor tendencia a realizar metástasis a distancia bien sea visceral u óseo por lo que estos pacientes tienen una supervivencia a 5 años entre 3 al 15% (Haffty , y otros, 2006).

Tanto a nivel nacional como a nivel local no existen datos estadísticos que reflejen la incidencia del cáncer de mama triple negativo que haya sido diagnosticado por inmunohistoquímica, lo cual es importante por el hecho de que este tipo de cáncer es de peor pronóstico y solo responde a tratamiento quimioterapéutico, es por esto que el presente trabajo tiene como finalidad determinar la incidencia y la supervivencia de los pacientes que hayan sido diagnosticados con cáncer de mama triple negativo en el Hospital SOLCA de la ciudad de Loja durante los periodos comprendidos entre el año 2010 al 2014.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal, realizado en el Instituto de SOLCA, Núcleo de Loja. Para ello se tomó a todas las pacientes con cáncer de mama que cumplieran con los criterios de inclusión. Se revisó todas las historias clínicas de las pacientes y los datos se recolectaron en una ficha de observación realizada en Excel 2011.

Los datos específicos que se necesitaron para este estudio se enfocan en las variables planteadas, que se desprendieron de los objetivos generales y específicos propuestos al inicio del mismo.

CAPÍTULO I
Marco teórico

1.1 Conceptos y generalidades

El cáncer es definido como una multiplicación excesiva de células anormales sobre las células normales de los tejidos sanos que se encuentran alrededor, incluso cuando el estímulo ya ha cesado (Stricker & Kumar, 2010). Este nuevo cúmulo de células anormales pueden diseminarse e “invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis.” (OMS, 2015).

1.2 Epidemiología

1.2.1 Local

Según el registro de tumores de SOLCA Loja, el cáncer de mama es el segundo tipo de cáncer más frecuente en la población femenina (21.5 por cada 100 000 habitantes), después del cáncer de tiroides y el tercer tipo de cáncer con mayor mortalidad (8.3 por cada 100 000 habitantes), después del cáncer de estómago y del cuello del útero; presentándose con mayor frecuencia durante los 55 y 59 años y en pacientes entre 70 y 74 años, con una tasa estandarizada de 102 y 108 por cada 100 000 habitantes respectivamente; es más frecuente encontrarlo en pacientes que tienen educación superior (38.51%, 57 de 148 casos) y diagnosticarlo cuando se encuentra en estadio clínico II (50% de los casos) (Registro de tumores SOLCA Loja, 2007-2012)

1.2.2 Nacional

En Ecuador, el cáncer de mama es uno de los más frecuentes, se presentan cerca de 10 200 nuevos casos por año, y casi la mitad de ellos en etapas avanzadas de la enfermedad, lo cual disminuye las posibilidades de curación y supervivencia (MSP, 2012). Es el cáncer más frecuente en el país (9.7%) y primera causa de muerte en pacientes con neoplasia (35,4%) lo que representa aproximadamente la muerte de 4 000 mujeres, con esta patología, por año (Pendola, 2013) (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2011).

1.2.3 Internacional

En el año 2012 se diagnosticaron 1,67 millones nuevos casos de cáncer de mama, lo que lo convierte en el segundo tipo de cáncer más común en el mundo y, con diferencia, el cáncer más frecuente entre mujeres (El Comercio, 2013) y es la quinta causa de muerte con 521 000 defunciones anuales (Organización Mundial de la Salud, 2015). Según el *Instituto Nacional de Cáncer*, se estima que por cada 100 000 habitantes se diagnostican 125,0 casos nuevos de cáncer de mama y 21,5 muertes por año (National Cancer Institute, s.f.).

En América Latina y el Caribe, el cáncer de mama también es el más frecuente entre las mujeres, según la OPS en el 2012, se detectó esta neoplasia en más de 408 000 mujeres y

se estima que para el 2030, se elevará un 46% (1-2% anual) (INEGI, 2015) (AECC, 2016). Además, durante el año 2013, el tumor maligno de mama fue la segunda causa de mortalidad por neoplasias en mujeres de > a 20 años, aumentando conforme aumenta la edad (INEGI, 2015).

1.3 Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante es el sexo, ya que solo el 1% de los casos de cáncer ocurre en hombres. Los factores de riesgo en el sexo femenino se combinan en el Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT) que se puede usar para calcular el riesgo absoluto de una mujer a desarrollar cáncer invasivo de mama a 5 años o a lo largo de toda la vida (Kumar, Abbas , Fausto, & Aster, 2012):

- Edad
- Edad de la menarquia.
- Edad en el momento del primer parto tras un embarazo a término.
- Familiares en primer grado con cáncer de mama.

Existen factores de riesgo adicionales no incorporados en BCRAT:

- Exposición a los estrógenos.
- Exposición a la radiación.
- Influencia geográfica.

Factores de riesgo modificables:

- Dieta.
- Obesidad.
- Ejercicio.
- Lactancia.

1.4 Clasificación

El cáncer de mama puede ser clasificado de varias formas, de acuerdo a su tamaño, ganglios afectados y metástasis o TNM (ver anexo 2), según el sitio (ver anexo 3), según el grado histológico (ver anexo 4), pero sin lugar a duda la clasificación molecular (ver anexo 5) es una parte fundamental que se debe realizar a todo paciente diagnosticado con cáncer de mama debido a que nos brinda información sobre el pronóstico y el tipo de tratamiento sistémico que se debe realizar en dicho paciente (Zepeda Castilla, Recinos Money, Cuéllar Hubbe, Robles Vidal , & Maafs Molina, 2008).

1.4.1 Clasificación molecular del cáncer de mama

Actualmente se asume que la diversidad clínica y pronóstica del cáncer de mama se establece a nivel molecular mediante técnicas de análisis genómico, lo que permite comprender el comportamiento biológico del cáncer de mama e individualizar el pronóstico y tratamiento del paciente; lo antes citado ha permitido diferenciar distintos subtipos de cáncer de mama según sus receptores (Arrechea Irigoyen, y otros, 2011). Dicha clasificación puede ser costosa, es por ello que el perfil de tinción por inmunohistoquímica (IHQ) de las muestras fijadas en formol y puestas en parafina puede ser un sustituto útil en el análisis de la expresión genética (Olaya Guzmán, 2010).

A pesar de la existencia de varios factores pronóstico disponibles, solo se usan algunos de rutina en la práctica clínica, los receptores de estrógeno (RE), los receptores de progesterona (RP) y la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), que son de importancia fundamental para el tratamiento, la predicción de su respuesta y la recaída que puede haber (Olaya Guzmán, 2010).

En el año 2013 el *Consenso de St. Gallen* propuso la clasificación para dividir a los tumores en cuatro subtipos intrínsecos: Luminal A, Luminal B, HER2 *enriched* y triple negativo (Cadenas, 2012).

También se lo puede dividir en dos grupos basándose en la presencia de expresión genética del RE, el cual es el mayor factor discriminador del subtipo molecular (Perou, y otros, 2000). Un grupo conformado por aquellos con RE+ los cuales son tres subgrupos: luminal A, B y C, aunque la estabilidad del luminal C aún no está clara. Y el otro grupo son los RE- conformado por 3 subgrupos: HER2, tipo basal y tipo normal, éste último subgrupo podría representar solamente una extensión del perfil de expresión entre HER2 y el tipo basal (Van't Veer, y otros, 2002) (Sorlie, y otros, 2001) y podría decirse que está dado por contaminación de la muestra; por lo que generalmente se refiere solo a los subtipos luminal A, luminal B, HER2 y basal (Lara Medina, y otros, 2011).

1.4.1.1 Tumores con receptores estrogénicos positivos

1.4.1.1.1 Subtipo luminal

Expresan receptores hormonales, citoqueratinas luminales 8/18, RE y genes asociados con su activación (LIV1 y CCND1); menos del 20% de este subtipo tiene mutación en el p53 y frecuentemente son de grado 1, aunque los luminales de tipo B suelen ser de más alto grado (Sotiriou, y otros, 2003).

Existen dos tipos que se diferencian porque el luminal A tiene una alta expresión de genes que están relacionados con el RE y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular en comparación con el luminal B (Sorlie, y otros, 2001).

- Luminal A: Son los tumores con receptores hormonales positivos para estrógenos y progesterona, también llamados hormonodependientes, es el tipo de cáncer más frecuente (60%) y de mejor pronóstico (Asociación Española Contra el Cáncer, 2013).
- Luminal B: la célula tumoral tiene receptores positivos para estrógenos y/o progesterona pero también se encuentra sobreexpresada la proteína HER2/neu. Se estima que suponen el 15-20% de los cánceres de mama (Zepeda Castilla, Recinos Money, Cuéllar Hubbe, Robles Vidal , & Maafs Molina, 2008).

1.4.1.1.1 Respuesta al tratamiento:

Los subtipo luminal por lo general son de buen pronóstico, pero el subtipo luminal A es de mejor pronóstico que el luminal B debido a la variación en la respuesta al tratamiento (Sorlie, y otros, 2001). Estos subtipos son tratados con hormonoterapia (tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa) asociado a quimioterapia adyuvante (Ring, Smith, Ashley, Fulford, & Lakhani, 2004).

El tipo de tratamiento se lo considera según el TNM y según su localización:

En el luminal A, cuyo tamaño tumoral sea <5cm y que no tiene ganglios afectados (N0), se considera solamente terapia hormonal; mientras que en el resto de tumoraciones, independientemente del TNM, se considera quimioterapia adyuvante seguido de hormonoterapia.

En el luminal B, cuyo tamaño tumoral sea <0.5cm y que no tiene ganglios afectados se debe considerar terapia hormonal ± quimioterapia adyuvante con trastuzumab, en el caso que existe nódulos axilares ipsilaterales afectados (N1) o que la tumoración mida de 0.6-1 cm se debe administrar hormonoterapia adyuvante o quimioterapia adyuvante con trastuzumab seguido de hormonoterapia, y si la tumoración mide >1 cm, sin importar el estado de los nódulos, se debe administrar quimioterapia adyuvante con trastuzumab seguido de hormonoterapia.

1.4.1.2 Tumores con receptores estrogénicos negativos

1.4.1.2.1 Subtipo HER2

La célula tumoral tiene la proteína HER2/neu sobreexpresada y no contienen receptores para estrógeno o progesterona. Su incidencia estimada es del 25% y es un subtipo altamente agresivo que muestra un pobre pronóstico, debido a su alto riesgo de recaída temprana (Arrechea Irigoyen, y otros, 2011). Se caracterizan por la sobreexpresión de otros genes dentro del amplificación ERBB2 (GRB7) (Perou, y otros, 2000), y presenta mutación en el p53 en el 40-80% de los casos y frecuentemente son de grado 3 (Akasbi, y otros, 2011).

1.4.1.2.1 Respuesta al tratamiento:

Se basa en la quimioterapia debido a que muestra una alta sensibilidad principalmente a la neoadyuvante que está basada en antraciclinas y taxanos, presenta una respuesta patológica completa mayor (46%) que los luminales (Rouzier, y otros, 2005). También se beneficia debido a que tiene agentes blancos moleculares: anticuerpo monoclonal, antiHER2, trastuzumab; de los cuales el más utilizado es el trastuzumab en conjunto con la quimioterapia neoadyuvante disminuyendo el número de recaídas (Romond, y otros, 2005).

1.4.1.2.2 Subtipo basal

El subtipo basal representan entre el 15-20% del total de cánceres de mama (Seal & Chia, 2010). Su nombre deriva del patrón similar que presentan sus células epiteliales basales y células mioepiteliales al tejido mamario normal (Lara Medina, y otros, 2011).

Al subtipo basal se lo puede definir como “tumores ER y HER2 -, siendo positivos para citoqueratinas basales (CK5/6), HER1 o c-KIT (o las tres) solamente identificable por análisis de datos microarreglos tisulares” (Nielsen, y otros, 2004), si el diagnóstico se hace por medio de inmunohistoquímica el subtipo basal también se lo conoce como triple negativo, que se define como “grupo de tumores biológicamente diverso que carece de expresión de RE, PR y HER2” (Seal & Chia, 2010).

Ribeiro y colaboradores demostraron que existen células luminales normales que expresan citoqueratinas 5/6, que actúan como células madres, las cuales bajo transformación maligna originan el fenotipo basal del cáncer de mama; bajo circunstancias normales, BRCA1 puede regular la proliferación de estas células, pero en el cáncer de mama subtipo basal existe una baja regulación de BRCA1 lo que estimula la expresión de p63 que conlleva al crecimiento anormal de estas citoqueratinas 5/6 positivas (Foulkes, y otros, 2004).

El cáncer de mama basal o triple negativo se caracteriza porque se presenta en pacientes jóvenes (en relación con los otros subtipos), afroamericanas, con una evolución clínica más agresiva, incluso en comparación con el subtipo HER2 (Nielsen, y otros, 2004). Tienen una supervivencia a 5 años del 77% comparado con el 93% de los otros subtipos, el mal pronóstico no parece estar relacionado con su capacidad metastásica intrínseca, sino con las características de proliferación y de apoptosis del tumor (Arrechea Irigoyen, y otros, 2011). Se presentan con mayor frecuencia como tumores poco diferenciados (grado 3) y en estadios avanzados (III y IV) (Abd El-Rehim, y otros, 2005).

1.4.1.2.2.1 Respuesta al tratamiento:

Por no tener receptores hormonales ni para HER2 no es susceptible a tratamientos blanco convencionales, sin embargo, presenta una alta sensibilidad a la quimioterapia. El subtipo

basal tiene una respuesta patológica completa del 45% a la quimioterapia neoadyuvante basada en paclitaxel seguida de 5-fluoracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (Rouzier, y otros, 2005).

1.5 Diagnóstico

Actualmente se llevan a cabo programas de despistaje pesquisa dirigida a las mujeres que tienen mayor riesgo, cuya edad comprende entre los 50 y 65 años, mediante la realización de mamografías cada 1-2 años. El screening por encima de los 69 años o antes de los 45 no ha mostrado verdadero beneficio (AECC, 2016).

1.5.1 Mamografía

Es considerado como el “gold standard”. Esta técnica radiográfica usa doble proyección (craneocaudal y mediolateral oblicua). (Álvarez Hernández C. , y otros, 2014). Es útil como guía para la delimitación de zonas sospechosas, previo a la cirugía, o para dirigir biopsias o punciones, su sensibilidad es elevada en mamas poco densas (Aibar , y otros, 2011). En la mamografía el cáncer puede presentarse como una agrupación de microcalcificaciones (alta sospecha si son heterogéneas, lineales o ramificadas), un nódulo o masa (indicativo de malignidad si es espiculado o irregular, con márgenes mal definidos y densidad igual o superior al parénquima circundante), distorsión de la arquitectura, retracción o densidad focal asimétrica (ACR, 2013). Se utiliza el sistema BI-RADS para clasificar los hallazgos obtenidos en la mamografía (Ver anexo 6).

1.5.2 Ecografía

La ecografía mamaria cuenta con una capacidad cercana al 100% para diferenciar las lesiones quísticas de las sólidas.

Los nódulos benignos tienen estas características:

- Están bien delimitados
- Son redondos u ovals
- Homogéneos
- De paredes lisas.

Los malignos se visualizan

- Irregulares
- Heterogéneos
- Lobulados
- Con sombra acústica

(Harris, Lippman, Morrow M, & Osborne, 2010).

1.5.3 Diagnóstico histológico

1.5.3.1 Punción-aspiración con aguja fina (PAAF)

Es la forma más sencilla y menos invasiva de obtener muestra de tejido y aporta una sensibilidad del 70-90% y una especificidad alta. Se usa para descartar malignidad en lesiones de baja sospecha ya que tiene desventajas como falsos negativos, no permite determinar si el cáncer es invasivo y solo en ocasiones permite determinar receptores hormonales y expresión de HER2/neu. (Álvarez Hernández C. , y otros, 2014)

1.5.3.2 Biopsia por punción con aguja gruesa (biopsia por BAG)

Se utiliza una aguja más grande tipo tru-cut. Los falsos negativos ocurren menos en comparación con la PAAF y permite distinguir entre el carcinoma ductal del infiltrante en gran parte de casos. Es de elección en casos de lesiones palpables y no palpables, (aunque para estas segundas el porcentaje de fallos es de 2-18%) con sospecha intermedia o alta de cáncer. (Álvarez Hernández C. , y otros, 2014)

1.5.3.3 Biopsia quirúrgica

Por lo general el cáncer de mama se diagnostica mediante las técnicas ya descritas y en pocas ocasiones es necesaria la cirugía para el diagnóstico. Existen dos tipos: la biopsia excisional cuando se extirpa la totalidad de la lesión y su margen circundante; si la masa es muy grande puede extraerse solo una parte, lo que se denomina biopsia incisional. (Álvarez Hernández C. , y otros, 2014)

1.5.4 Diagnóstico molecular

Debido a que el cáncer de mama es una enfermedad cuya heterogeneidad no puede ser explicada solamente por el tamaño de la tumoración, la invasión ganglionar o el subtipo histológico, también influye la presencia de distintos receptores en las células tumorales como los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y receptor HER2/neu, los cuales se han obtenido utilizando técnicas de micromatrices del ADN y analizando cientos de genes en series de carcinomas mamarios; agrupando los perfiles moleculares de cada tumor se han obtenido distintas categorías denominadas: Luminal A, Luminal B, HERB-*enriched*, *Basal Like* o Triple Negativo, *Normal breast* y *Claudin-low*. Los dos últimos subtipos están mal caracterizados y no aportan información relevante en cuanto a la decisión terapéutica conveniente que se deba de seguir (Imigo, Mansilla, Poblete, Delama, & Fonfach, 2011; Imigo, Mansilla, Poblete, Delama, & Fonfach, 2011).

Desde el año 2000, que fue donde Perou publicó por primera vez una clasificación en base a la expresión genética, se han venido dando cambios y descubriendo nuevos subtipos de cáncer de mama (Álvarez Hernández C. , y otros, 2014).

1.5.5 Estudio de extensión tumoral

Se realiza una vez confirmado el diagnóstico histológico de cáncer de mama. En todas las pacientes debe realizarse radiografía de tórax y analítica completa de función hepática y renal. Posteriormente se valorará la utilización de técnicas como la TC toracoabdominal, ecografía abdominal y gammagrafía ósea con el fin de completar el estudio, establecer el estadio tumoral (TNM y Estadificación), calcular factores pronósticos y planificar una estrategia terapéutica. (Álvarez Hernández C. , y otros, 2014)

1.6 Tratamiento

Existen varias formas de tratar el cáncer de mama, lo cual va a depender especialmente de su tipo, etapa e inmunohistoquímica. Se los puede dividir en dos tipos según la *Asociación Americana de Cáncer*:

1.6.1 Tratamientos locales

Se encargan de tratar el tumor sin afectar al resto del cuerpo

1.6.1.1 Cirugía

En general es el primer tratamiento que se utiliza, pero su técnica varía de acuerdo al tipo de lesión y a su extensión:

1.6.1.1.1 Mastectomía radical modificada:

Por medio de esta técnica se conservan los músculos pectorales, extirpándose solo la glándula mamaria y los ganglios axilares. Está indicada por sobre la cirugía conservadora sobre todo en aquellos casos de cáncer in situ debido a que, el 99% de estos pacientes se han curado evitando el tratamiento de radioterapia postoperatoria (Asociación Española Contra el Cáncer, 2013).

En la actualidad se utiliza el “ganglio centinela” que es el ganglio axilar de primer relevo y dependiendo al reporte histológico de este ganglio se evitará o realizará la disección axilar (Guiliano, Dale, & Turner, 2005).

1.6.1.1.2 Cirugía conservadora:

Consiste en la extirpación del tumor o de un cuadrante de la mama (cuadrantectomía) y de los ganglios axilares, principalmente en estadios clínicos I y II; esta técnica debe ir acompañada de un tratamiento de radioterapia (Asociación Española Contra el Cáncer, 2013) (NIH Consensus Conference, 1991). En el 2.5% de las pacientes tratadas con cirugía conservadora

puede haber recurrencia de la enfermedad hasta 10 años posteriores al tratamiento inicial (Tibor, 2010).

1.6.1.2 Radioterapia

Generalmente se utiliza como tratamiento complementario de la cirugía conservadora, cuando hay ganglios positivos o en algunos casos tras la mastectomía (Asociación Española Contra el Cáncer, 2013). En este tratamiento se utilizan partículas u ondas de alta energía para eliminar o dañar a las células cancerosas (American Cancer Society, 2014).

1.6.1.2.1 Radioterapia externa:

Es la más habitual, se utiliza por medio de acelerador lineal, la cual no contacta con el paciente, sin embargo, es frecuente que provoque alteraciones cutáneas en la zona donde se recibe la radiación que desaparecen después de haber concluido el tratamiento (Instituto Nacional del Cáncer, 2016).

1.6.1.2.2 Radioterapia interna o braquiterapia:

En esta técnica se introduce el material radioactivo en la zona donde se acentúa el tumor, por lo general es una técnica complementaria a la radioterapia externa (Asociación Española Contra el Cáncer, 2013).

1.6.2 Tratamientos sistémicos:

Es el tratamiento del cáncer por vía oral o intravenosa; se los denomina sistémicos porque pueden alcanzar las células cancerosas en cualquier parte del cuerpo. Dependiendo del tipo de cáncer se puede utilizar diferentes tipos de medicamentos, incluyendo:

1.6.2.1 Quimioterapia

Consiste en la administración de medicamentos por vía intravenosa con el fin de destruir las células cancerosas que han podido diseminarse por el organismo, donde la cirugía ni la radioterapia pueden o han podido intervenir (Asociación Española Contra el Cáncer, 2013).

Un criterio para administrar tratamiento quimioterapéutico es cuando la paciente tenga una probabilidad menor del 90% de estar viva a 10 años. Sin embargo, es necesario valorar la morbilidad asociada al tratamiento, ya que en el 90% de los casos no tendría ningún beneficio. Otro criterio que se puede utilizar es, la presencia de más de 3 ganglios positivos a metástasis y HER2 positivo (Fisher , Fisher, & Redmond, 2008).

Numerosos medicamentos quimioterapéuticos han sido utilizados en el cáncer de mama ya sea utilizados como monoterapia o en combinación, los cuales son: Capecitabina, Carboplatino, Cisplatino, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Methotrexate, Docetaxel y Paclitaxel. Otras

drogas desarrolladas como los taxanos que son agentes citotóxicos que han demostrado respuesta del 25-69% en enfermedades metastásicas (Ring & Ellis, 2005).

La quimioterapia se puede administrar de 3 formas (Ministerio de Salud de Chile, 2010):

1.6.2.1.1 Tratamiento adyuvante:

Terapia hormonal o quimioterapia, se utiliza en aquellos pacientes que tienen un alto riesgo de recurrencia a pesar de que el tumor ya haya sido extirpado quirúrgicamente, haya sido tratado con radioterapia o ambas opciones en combinación.

1.6.2.1.2 Tratamiento neoadyuvante:

Este tratamiento tiene como objetivo controlar la enfermedad sistémica posible, tratando de eliminar la enfermedad micrometastásica, se administra antes de la cirugía, igualmente se lo utiliza para poder evaluar la respuesta del tumor durante el tratamiento conocido como quimiosensibilidad in vivo.

1.6.2.1.3 Quimioterapia paliativa:

Es un tipo de quimioterapia que se la administra cuando ya hayan fallado otros tratamientos, cuando el cáncer ya sea un cáncer estadio 4 o fase terminal. Por medio de la quimioterapia paliativa no se espera que reduzca el cáncer solamente que reduzcan los síntomas.

1.6.3 Terapia hormonal

Las células de la mama poseen como característica ser estimuladas por las hormonas sexuales femeninas, principalmente estrógenos y progesterona. Si es que las células conservan esta característica, medida por los receptores hormonales de las células tumorales, es posible administrar un tratamiento hormonal adyuvante o complementario. Es un tratamiento sencillo que se administra generalmente por vía oral, con pocos efectos secundarios, cuya duración debe ser prolongada por aproximadamente 5 años (Asociación Española Contra el Cáncer, 2013).

Al conocerse la relación entre estrógenos-cáncer mamario, se buscaron medicamentos que bloqueen las hormonas estrogénicas como el Tamoxifen, medicamento modulador de los receptores estrogénicos, el cual administrado como preventivo redujo las recurrencias en un 40% y el 35% de las muertes (Clemons & Goss, 2001).

1.6.4 Terapia blanco o *target*

La terapia blanco en cáncer son medicamentos u otras sustancias bloquean el crecimiento y la diseminación del cáncer por la interferencia con moléculas específicas que se relacionan en el crecimiento y progreso del tumor. Existen diversos tipos de terapias blanco (AECC, 2016):

- Anticuerpos monoclonales.

- Inhibidores de tirosín cinasa.
- Inhibidores de farnesil transferasa.
- Inhibidores de angiogénesis.

De este grupo de terapia blanco la más utilizada es la terapia monoclonal que se la aplicada principalmente en aquellas tumoraciones HER2+, el anticuerpo monoclonal más utilizado es el trastuzumab que posee especificidad para el dominio extracelular de HER2 (Slamon, y otros, 2011).

Son varios los mecanismos de acción de esta droga. En primer lugar, la unión de trastuzumab a la porción extracelular de HER2 evita su dimerización y de este modo, previene su actividad enzimática de tirosina quinasa, lo que bloquea la señalización intracelular iniciada por la activación del receptor, impidiendo la ocurrencia de eventos moleculares claves para la proliferación celular. Además, este anticuerpo incrementa la destrucción endocítica de HER2, inhibe la generación de su forma soluble y aumenta la activación de células efectoras del sistema inmunológico responsables de la CCDA. Hoy en día, trastuzumab está indicado para la terapia adyuvante en combinación con quimioterapia o como agente único en pacientes con metástasis que ya han recibido quimioterapia, en cáncer de mama metastásico HER2+; recientemente fue aprobado su uso en cáncer gástrico metastásico HER2+ y adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER2+ (Joensuu, y otros, 2006).

Por otro lado, en pacientes que no presentan evidencias de diseminación tumoral a ganglio linfático, la aplicación de trastuzumab requiere la confirmación de que el individuo sea negativo para los marcadores de expresión del receptor de estrógenos o del receptor de progesterona. Si el paciente es ER+/ PR+, debe entonces presentar además algún factor de alto riesgo adicional, tal como un tumor de más de 2 cm de diámetro; o que la paciente sea menor de 35 años de edad (Slamon, y otros, 2011).

El principal efecto adverso de trastuzumab es la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda que se observa en una pequeña proporción de pacientes. Esta reducción puede conducir en algunos casos a una falla cardíaca congestiva que pudiera ser reversible. (Joensuu, y otros, 2006).

CAPÍTULO II
Diseño metodológico

2.1 Objetivos

2.1.1 Objetivo general.

- Determinar la incidencia y supervivencia global de pacientes diagnosticados por medio de estudio inmunohistoquímica con cáncer de mama triple negativo a través de un seguimiento en el Hospital de SOLCA Loja durante el periodo 2010 -2014, para determinar pronóstico de la enfermedad.

2.1.2 Objetivos específicos.

- Conocer el grupo etario con una mayor incidencia de cáncer de mama triple negativo en SOLCA Loja a través de la revisión de historias clínicas.
- Establecer la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama triple negativo en SOLCA Loja a través de un seguimiento hasta mayo 2017.
- Determinar el estadio clínico en los pacientes con cáncer de mama triple negativo diagnosticado por inmunohistoquímica en SOLCA Loja a través de la revisión de estudios de extensión
- Conocer el sitio más común de metástasis en los pacientes con cáncer de mama triple negativo en SOLCA Loja a través de la revisión del expediente clínico.
- Establecer la supervivencia global según estadio clínico de los pacientes con cáncer de mama triple negativo en SOLCA Loja a través de un seguimiento hasta mayo 2017.

2.2 Metodología

2.2.1 Tipo de estudio:

Según el tipo de estudio se trató de un estudio observacional, retrospectivo y de enfoque transversal y longitudinal.

2.2.2 Universo:

Todas las historias clínicas de las pacientes que fueron diagnosticadas con cáncer de mama en el hospital de SOLCA entre enero 2010 y diciembre 2014.

2.2.3 Muestra:

Tamaño de la muestra:

Todas las historias clínicas de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo dentro del hospital de SOLCA - Loja entre enero 2010 y diciembre 2014.

Tipo de muestreo:

El tipo de selección que se aplicó fue aleatorio simple.

Criterios de inclusión:

- Historias clínicas de pacientes diagnosticados de cáncer de mama triple negativo, independiente del estadio clínico, durante el periodo comprendido entre enero 2010 hasta diciembre 2014.

Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento para cáncer de mama triple negativo diagnosticado por inmunohistoquímica.
- Historias clínicas incompletas que no cuenten con la información necesaria o completa del paciente.
- Pacientes diagnosticados con cáncer de mama que no corresponda al periodo comprendido entre enero 2010 a diciembre 2014
- Pacientes con diagnóstico presuntivo de cáncer de mama triple negativo no confirmado por inmunohistoquímica.
- Pacientes con patología mamaria que no haya recibido el diagnóstico inmunohistoquímico.

Hipótesis:

La incidencia de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama triple negativo en la ciudad de Loja es igual a la estimada a nivel mundial, que establece que del total de casos de cáncer de mama cerca del 21.3% corresponde al cáncer de mama triple negativo, siendo más frecuente en pacientes premenopáusicas (<50 años) con un porcentaje del 51.4% y es más frecuentemente diagnosticado en estadio clínico II (Vallejos, y otros, 2010).

La supervivencia de los pacientes con cáncer de mama triple negativo en la ciudad de Loja es similar a la establecida en la literatura a nivel mundial que establece que es dependiente del estadio clínico en el cual se diagnosticó: La supervivencia global para 1 año es de 97%, para 2 años es de 90.7%, para 3 años es de 87% y para 5 años es de 67.1% (Vallejos, y otros, 2010). Para el estadio clínico I la supervivencia es del 94.2%, para el estadio II es del 89.9%, para estadio III es del 73.8% y para el estadio clínico IV es del 33.8% (Lara Medina, y otros, 2011).

El porcentaje de metástasis en los pacientes con cáncer de mama triple negativo en la ciudad de Loja es igual a la presentada en estudios internacionales que refieren que es del 44% (Luck, y otros, 2008). Además, con respecto al sitio de metástasis, en los casos de los pacientes con cáncer de mama triple negativo en la ciudad de Loja es igual a la descrita en la literatura que establece a la metástasis cerebral como la de mayor recurrencia con un porcentaje de 34.8%, seguido de la metástasis pulmonar con un valor de 8.7% y ósea con un valor de 4.34% (Rojas Laimito, y otros, 2016). Según Luck y colaboradores, la metástasis ósea es la más frecuente con un valor de 55% seguida de la metástasis encefálica con un valor del 18% (Luck, y otros, 2008).

2.2.4 Operacionalización de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Juventud Adulthood Vejez	Juventud Comienza hacia el final de la adolescencia (20 años) y puede llegar hasta los 40. Se alcanza el apogeo biológico, se asumen los roles sociales y se empiezan a establecer relaciones sociales más serias en el ámbito laboral y en el personal. Es la etapa en la que predomina	<30 30-40 40-50 50-60 60-70 70-80 >80

			<p>mina el proceso de individuación. Es decir, se logra la independencia y autonomía en varios planos. Un adulto es alguien capaz de verse a sí mismo como un individuo autosuficiente que forma parte de la sociedad.</p> <p>Adultez Este período, que se extiende entre los 40 y los 65 años es un momento de transición, de replanteo de la vida y duelo por varias pérdidas. Constituye una etapa estresante para la mayoría de las personas, pero llena de oportunidades de seguir creciendo y desarrollándose. Se ha alcanzado la cumbre vital, por lo que se cuenta con una gran cuota de poder, y madurez.</p> <p>Vejez Comienza a los 65 años aproximadamente y se caracteriza por un declive gradual del funcionamiento de todos los sistemas corporales. Por lo general se debe al envejecimiento natural y gradual de las células del cuerpo.</p>	
Lugar de residencia	Es el lugar donde la persona se encuentra habiendo actualmente.	Urbano Rural	<p>Urbano: Hace referencia a aquello perteneciente a la ciudad. Es un territorio geográfico que posee una determinada cantidad de personas; además su principal fuente de trabajo es dedicada a actividades distintas a aquellas relacionadas al campo</p>	Urbano Rural

			<p>Rural: Es un área cuyo número de habitantes es menor de 2500 aproximadamente, dependiendo de lo establecido en cada país y por su actividad económica en el sector primario</p>	
<p>Inmunohistoquímica</p>	<p>Es una prueba de laboratorio para la que se usan ciertos anticuerpos para identificar ciertos antígenos en una muestra de tejido. Se usa para ayudar a diagnosticar enfermedades como cáncer o distinguir entre los diferentes tipos de cáncer.</p>	<p>Luminal A</p> <p>Luminal B</p> <p>HER2/neu positivo.</p> <p>Triple negativo</p>	<p>Luminal A: Son los tumores con receptores hormonales positivos para estrógenos y progesterona, también llamados hormonodependientes y no sobreexpresan HER2</p> <p>Luminal B: La célula tumoral tiene receptores positivos para estrógenos y/o progesterona pero también se encuentra sobreexpresada la proteína HER2.</p> <p>HER2/neu positivo: La célula tumoral tiene la proteína HER2 sobreexpresada y no contiene receptores para estrógenos o progesterona.</p> <p>Triple negativo(Basal): La célula tumoral no tiene receptores para hormonas ni tampoco tiene sobreexpresión de la proteína HER2.</p>	<p>Luminal A</p> <p>Luminal B</p> <p>HER2/neu positivo.</p> <p>Triple negativo</p>
<p>Estadio del cáncer de mama</p>	<p>Grado de avance del tumor dentro del cuerpo</p>		<p>Etapa 0: Son lesiones premalignas. También se denominan in situ (Tis). Las células tumorales</p>	<p>Etapa 0: Tis N0 M0</p> <p>Etapa IA: T1 N0 M0</p>

		<p>rales se encuentran exclusivamente en la pared de los conductos o lobulillos.</p> <p>Se considera carcinoma ductal in situ (DCIS), el carcinoma lobulillar in situ (algunas veces en esta categoría) y la enfermedad de Paget sin masa tumoral.</p> <p>Etapa I: El tamaño del tumor es inferior a 2 cm. No hay afección de ganglios linfáticos ni metástasis a distancia.</p> <p>Etapa II: El tumor mide de 2-5 cm, con o sin afección de ganglios axilares.</p> <p>Etapa III: El tumor afecta a ganglios axilares y/o piel y pared torácica (músculos o costillas).</p> <p>Estadio IV: El cáncer se ha diseminado, afectando a otros órganos.</p>	<p>Etapa IB: T0/T1 N1 M0</p> <p>Etapa IIA: T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0</p> <p>Etapa IIB: T2 N1 M0 T3 N0 M0</p> <p>Etapa IIIA: T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N2 M0</p> <p>Etapa IIIB: T4 N0-2 M0</p> <p>Etapa IIIC: Cualquier T N3 M0</p> <p>Etapa IV: Cualquier T Cualquier N M1</p>
--	--	---	--

<p>Sobrevida.</p>	<p>Proporción de pacientes que sobreviven, del total de pacientes afectados por la enfermedad en un lapso determinado.</p>	<p>Supervivencia Mortalidad</p>	<p>supervivencia: Personas que siguen con vida después del tratamiento específico para el cáncer de mama triple negativo. Mortalidad: Personas que han fallecido a causa de la enfermedad y que han recibido el tratamiento para el cáncer de mama triple negativo.</p>	<p>Supervivencia Mortalidad</p>
--------------------------	--	--	---	--

Fuente: (American Cancer Society, 2014)

Elaborado por: René Fernando Castillo Guamán

2.2.5 Métodos e instrumentos de recolección de datos:

Métodos:

De acuerdo a los objetivos que se plantearon, el método para la recolección de datos que se utilizó fue la observación no experimental, estructurada no participante.

Instrumentos:

Tabla de recolección de datos (ver anexo 1).

2.2.6 Procedimiento:

Una vez aprobado el proyecto, se procedió de la siguiente manera:

1. Revisión bibliográfica para el desarrollo del proyecto.
2. Se solicitó permiso a las autoridades del hospital para revisión de las historias clínicas (anexo 7).
3. Se coordinó con el personal responsable de estadística y docencia, la recolección de la información necesarios para la investigación en el Hospital.
4. Se identificó a los pacientes diagnosticados con cáncer de mama, como universo, en el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2014 que cumplieron los criterios de inclusión (clasificación triple negativo) en el Registro de Tumores de SOLCA núcleo de Loja y en la base de datos del Hospital "Sistema de Gestión Hospitalaria", versión 0.3.1.364, año 2011.
5. Se ingresó la información de las historias clínicas en la ficha de observación elaborada según las variables del estudio y variables necesarias (anexo 1).
6. Recolectada la información, la ficha de observación se manejó como base de datos para su tabulación y análisis estadístico utilizando el programa Excel 2016.

2.2.7 Plan de tabulación y análisis:

Se registraron todos los datos en la ficha de observación realizada en una hoja de Excel 2016, elaborada a partir de la matriz de variables. Las variables cualitativas fueron representadas a través de frecuencia y porcentaje. Para el análisis de supervivencia global se utilizó el método de Kaplan-Meier.

Se recogieron los datos de 34 pacientes que tuvieron el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo durante el periodo enero 2010 – diciembre 2014, de las cuales se excluyeron a 2 porque estuvieron repetidas en el documento del departamento de “Registro de tumores” de Solca Loja.

CAPÍTULO III
Discusión de resultados y análisis

3.1 Resultados

En el presente estudio se encontraron 315 pacientes con cáncer de mama, de las cuales se tomó a 32 pacientes con cáncer de mama triple negativo por cumplir con los criterios de inclusión. Los resultados siguientes obtenidos son los siguientes:

3.1.1 Resultado 1: Incidencia del Cáncer de mama triple negativo en Loja

Tabla N° 1: Incidencia del cáncer de mama triple negativo durante el periodo enero 2010 a diciembre 2014

Año	Pacientes con cáncer de mama	Pacientes triple negativo	
2010	68	10	14.71%
2011	60	5	8.33%
2012	67	3	4.48%
2013	52	4	7.69%
2014	68	10	14.71%
TOTAL:	315	32	10.15%

Fuente: Ficha de recolección de datos
Elaborado por: René Castillo

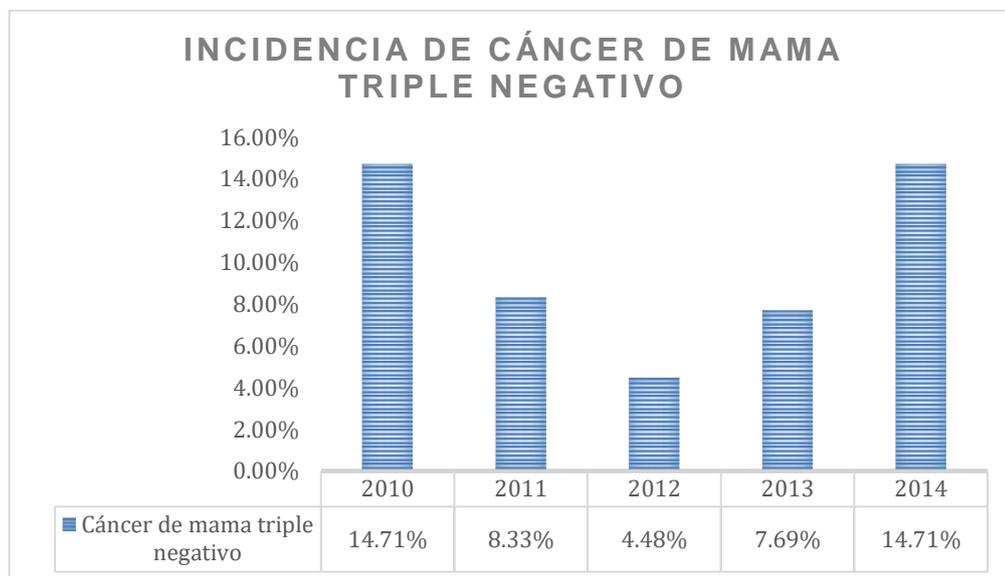


Gráfico N° 1: Incidencia del cáncer de mama triple negativo en Loja durante el periodo 2010-2014.

Fuente: Ficha de recolección de datos
Elaborado por: René Castillo Guamán

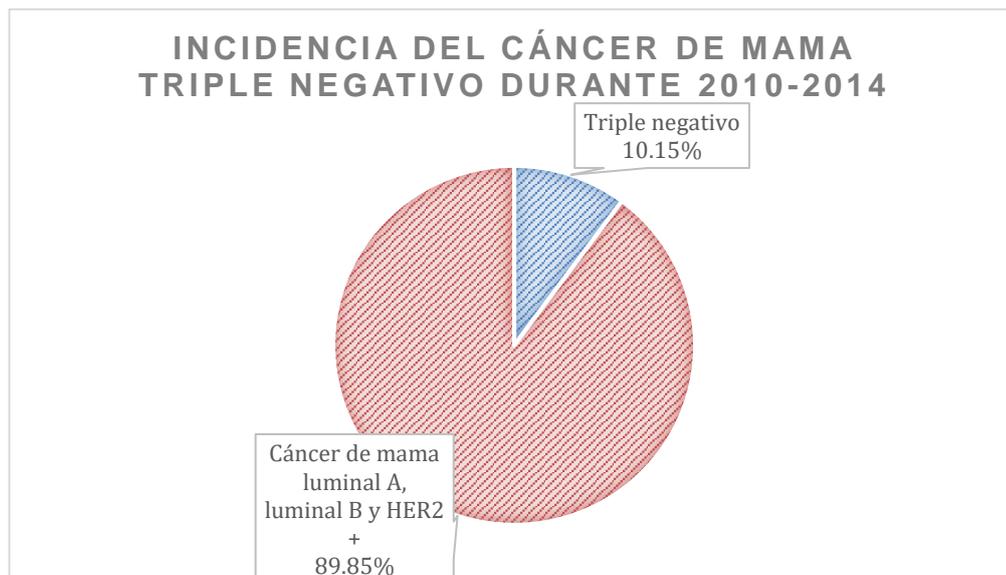


Gráfico N° 2: Incidencia de cáncer de mama triple negativo en Loja durante periodo 2010-2014.
Fuente: Ficha de recolección de datos
Elaborado por: René Castillo Guamán

En el gráfico N° 1 y N°2 podemos apreciar que el cáncer de mama triple negativo representó el 10.15% del total de casos de cáncer de mama diagnosticados en la ciudad de Loja durante enero 2010 a diciembre 2014; además que durante los años 2010 y 2014 se diagnosticó la mayor cantidad de casos de cáncer de mama triple negativo representando el 62.5% (20 de los 32 casos).

3.1.2 Resultado 2: Incidencia de cáncer de mama triple negativo por grupo etario

Tabla Nº 2: Edad de pacientes con cáncer de mama triple negativo

Grupo etario	Frecuencia	Porcentaje (%)
<30	0	0
30 - 39	2	6
40 - 49	13	41
50 - 59	3	10
60 - 69	10	31
70 - 79	3	9
>80	1	3
TOTAL	32	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: René Castillo Guamán

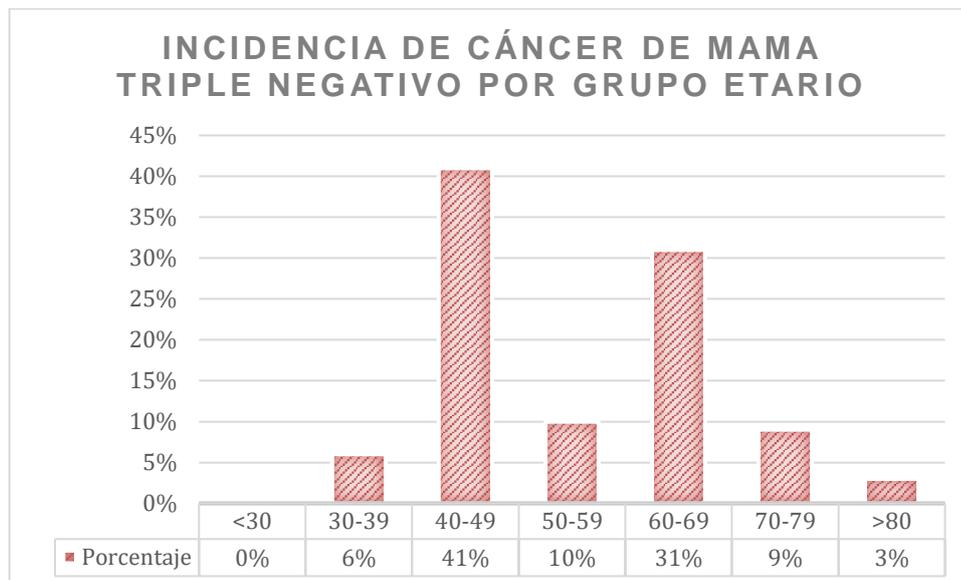


Gráfico Nº 3: Incidencia de cáncer de mama triple negativo por grupo etario

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: René Castillo Guamán

En el gráfico Nº3 se puede observar que el cáncer de mama triple negativo afectó con mayor frecuencia a la población comprendida entre los 40 a 49 años de edad, representando el 41%, seguidas del grupo etario comprendido entre los 60 a 69 años de edad, representando el 31%, y por la población femenina entre 50 a 59 años de edad que representa el 10%. La edad media de las pacientes es 55.5 años con una desviación estándar de 13.3.

3.1.3 Resultado 3: Incidencia del cáncer de mama triple negativo por zona de residencia

Tabla N° 3: Caracterización global de cáncer de mama por zona de residencia

Zona de residencia	Total	Porcentaje (%)
Urbana	25	78.13
Rural	7	21.87
TOTAL	32	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: René Castillo Guamán

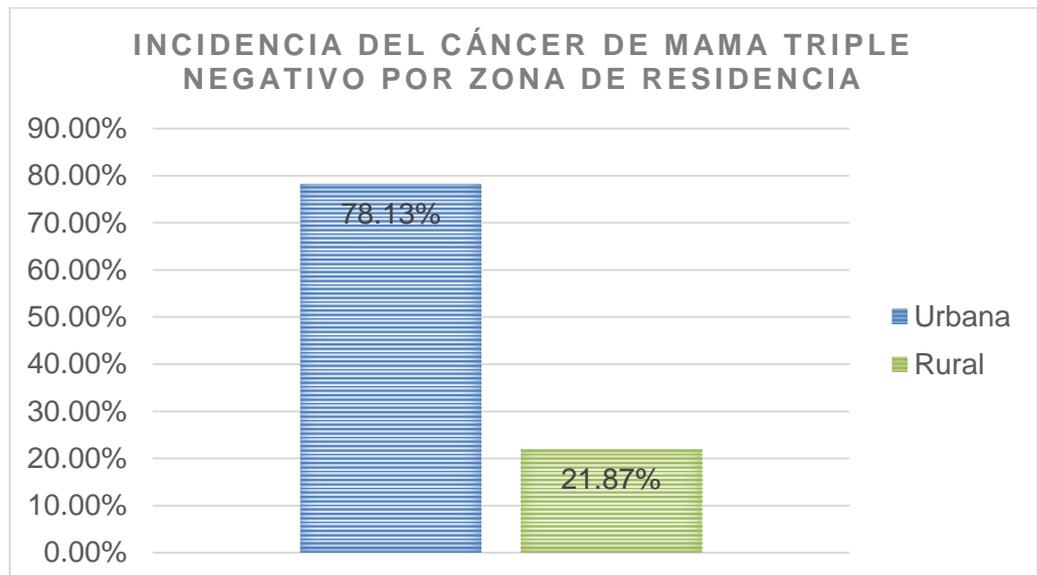


Gráfico N° 4: Incidencia del cáncer de mama triple negativo por zona de residencia

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: René Castillo Guamán

El gráfico N° 4 explica que la incidencia de cáncer de mama triple negativo durante el periodo enero 2010 a diciembre 2014 fue mayor en la zona urbana, representando un 78.13% (25 casos), que en la zona rural donde se presentaron 7 casos, lo que indica un 21.87%.

3.1.4 Resultado 4: Incidencia de cáncer de mama triple negativo por estadio clínico

Tabla N° 4: Incidencia por estadio clínico

Estadio clínico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Estadio I	0	0
Estadio IIA	5	15.62
Estadio IIB	10	31.25
Estadio IIIA	8	25
Estadio IIIB	1	3.13
Estadio IIIC	4	12.5
Estadio IV	2	12.5
TOTAL	32	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: René Castillo Guamán

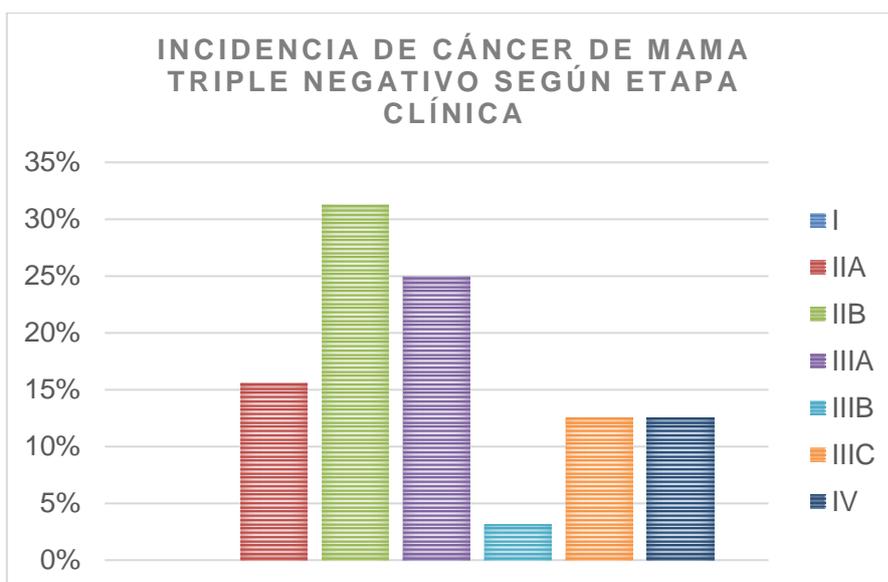


Gráfico N° 5: Incidencia de cáncer de mama triple negativo según estadio clínico

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: René Castillo Guamán

En el gráfico N° 5 se puede observar que la mayor parte de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo pertenecían al estadio clínico II representando el 46.87% (15 pacientes), de los cuales el 15.62% (5 pacientes) se encontraban en estadio IIA y el 31.25% (10 pacientes) se encontraron en estadio IIB; seguida del estadio clínico III que representa el 40.63% (13 pacientes), de los cuales el 25% (8 pacientes) se encontraban en estadio IIIA, el 3.13% (1 paciente) se encontraba en estadio IIIB y el 12.5% (4 pacientes) se encontraban en estadio IIIC.

3.1.5 Resultado 5: Incidencia de metástasis en pacientes con cáncer de mama triple negativo

Tabla Nº 5: Incidencia de metástasis

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Metástasis	15	46.88
No metástasis	17	53.12
TOTAL:	32	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: René Castillo Guamán

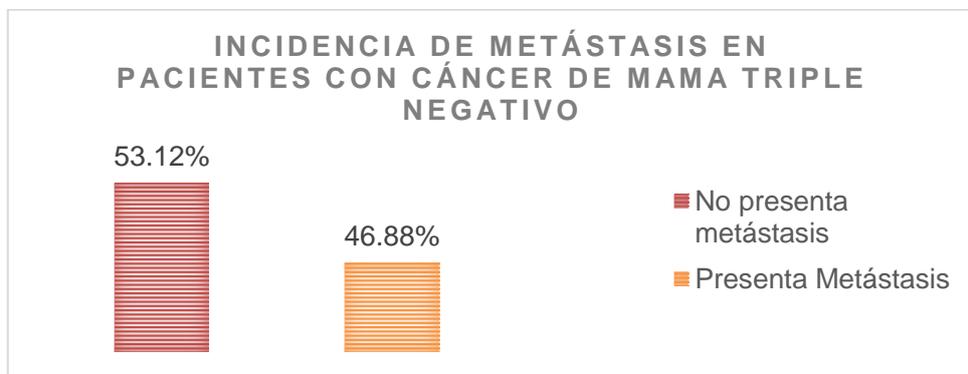


Gráfico Nº 6: Incidencia de metástasis en pacientes con cáncer de mama triple negativo

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: René Castillo Guamán

Tabla N° 6: Sitio de metástasis

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Hígado	3	14
Hueso	9	43
Encéfalo	5	24
Pulmón	3	14
Bazo	1	5
TOTAL	21	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: René Castillo Guamán

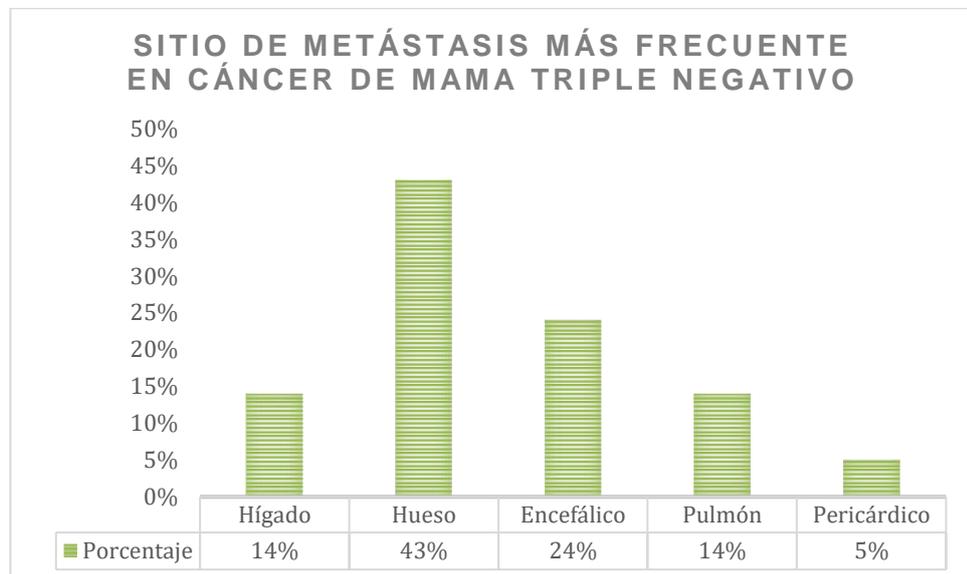


Gráfico N° 7: Sitio de metástasis más frecuente en pacientes con cáncer de mama triple negativo

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: René Castillo Guamán

En el gráfico N° 6 y N° 7 podemos observar que los pacientes que no presentaron metástasis durante la evolución de la enfermedad son ligeramente mayores que aquellos que presentaron metástasis, 53.12% (17 pacientes) contra 46.88% (15 pacientes).

De los pacientes que presentaron metástasis durante la evolución de la enfermedad, la metástasis ósea fue la más frecuente representando 43% seguida de la metástasis encefálica representada por 24% y de la metástasis hepática y pulmonar con el 14% (3 pacientes cada una).

El 20% de los pacientes (3) presentaron metástasis hacia dos lugares (encéfalo-hueso y pulmón-pericardio) mientras que el 6.6% (1) presentó metástasis hacia 4 lugares (encéfalo-hueso-pulmón-hígado).

3.1.6 Resultado 6: Supervivencia global a 5 años en pacientes con cáncer de mama triple negativo

Tabla N° 7: Supervivencia del cáncer de mama triple negativo

	Vivos	Fallecidos	Supervivencia
Estadio clínico I	-	-	-
Estadio clínico II	13	2	86.7%
Estadio clínico III	10	3	76.9%
Estadio clínico IV	0	4	0%
TOTAL:	23	9	71.88%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: René Castillo Guamán

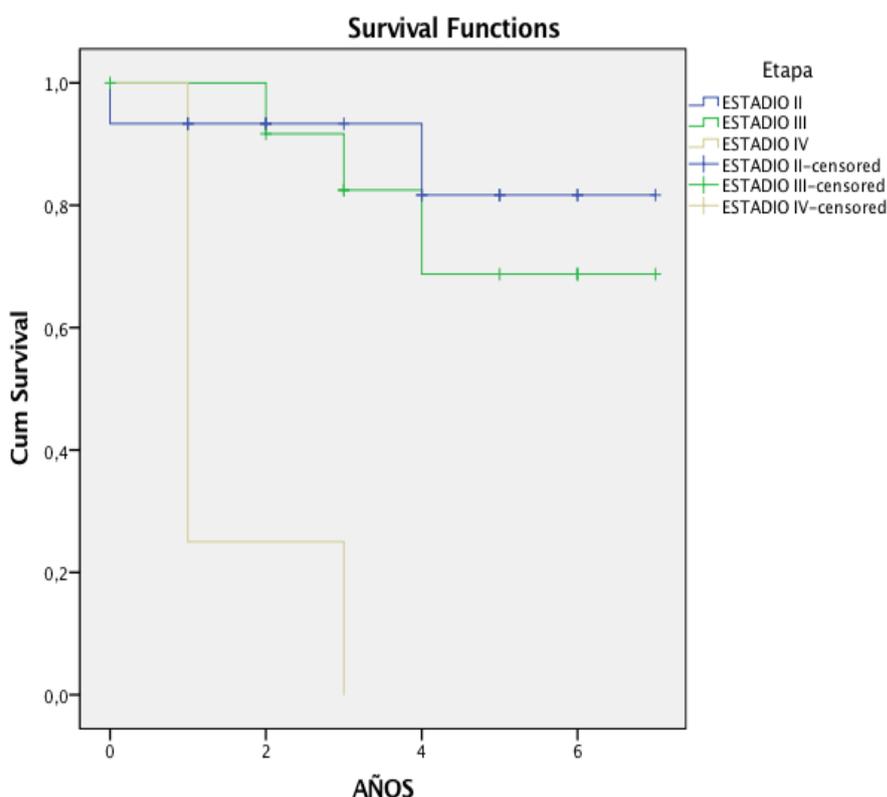


Gráfico N° 8: Supervivencia global de pacientes triple negativo por estadio clínico

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: René Castillo Guamán

En el gráfico N° 8 se puede observar que la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadio clínico II es del 86.7%, para el estadio clínico III es del 76.9% y para el estadio clínico IV fue del 0%, los pacientes en el estadio clínico IV fallecieron antes de los 3 años. Cabe recalcar que no existieron pacientes con cáncer de mama triple negativo fueron diagnosticado en estadio clínico I.

3.2 Discusión

En Ecuador, el cáncer de mama es uno de los cánceres más frecuentes, anualmente se presentan cerca de 10 200 nuevos casos, y cerca de la mitad de ellos se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad, lo cual disminuye las posibilidades de curación y supervivencia (MSP, 2012). Es la primera causa de muerte en el país, con un 35,4% lo que representa aproximadamente la muerte de 4000 mujeres, con esta patología, por año (Pendola, 2013).

Se encontraron 32 casos de cáncer de mama triple negativo en la base de datos del Hospital SOLCA, núcleo de Loja ("Sistema de Gestión Hospitalaria", versión 0.3.1.364, año 2016).

Dentro de los resultados obtenidos en este estudio, la incidencia del cáncer de mama triple negativo representa el 10.15% (32 pacientes) del total de casos de cáncer de mama en la ciudad de Loja durante enero 2010 a diciembre 2014 que fueron en total 315 casos, estos datos son menores a los datos publicados en países como Perú, donde representó 21,3% (Vallejos, y otros, 2010); datos de Venezuela donde representó el 24,6% (Lacruz, y otros, 2012); el 23,1% en México (Lara Medina, y otros, 2011), el 27% en Brasil (Eisenberg, Amaral, Pinto, & Koifman, 2013) y el 15% en Estados Unidos (Kaplan & Malmgren, 2008). Siendo similares a los datos que se establecieron en un estudio realizado en California entre los años 1999 y 2003 con 51074 pacientes, se determinó que la incidencia del cáncer de mama triple negativo es de 12.47% que corresponde a 6370 pacientes (Bauer, Brown, Cress, Parise, & Caggiano, 2007).

En el presente estudio se demostró que la edad media de las pacientes fue de 55.5 años con una desviación estándar de 13.3. El rango de edad con mayor prevalencia de cáncer de mama triple negativo fue entre 40 y 49 años, en donde se encontró a 13 pacientes, que equivalen al 41%, seguido de pacientes que se tenían entre 60 y 69 años, en donde se encontraron 10 pacientes que corresponde al 31%. Estos datos se pueden contrastar con los encontrados en un estudio en Perú, en donde se demostró que el cáncer de mama triple negativo es más común en mujeres premenopáusicas (menores de 50 años), de raza negra o hispanas y de bajo estatus socioeconómico (Vallejos, y otros, 2010). Igual resultado se obtuvo en un estudio realizado en México, con mujeres hispanas, donde se puede observar que la edad media de las pacientes con cáncer de mama triple negativo es de 49.2 años con una desviación estándar de 12 (Lara Medina, y otros, 2011). En un estudio realizado en California, entre los años 1999 y 2003 con 51074 pacientes, se determinó que el grupo etario que mayormente se ve afectado por el cáncer de mama triple negativo es el comprendido entre 50-60 años con el 25.7% (13105 pacientes), seguido del grupo comprendido entre 60-70 años con el 21%

(10724 pacientes) (Bauer, Brown, Cress, Parise, & Caggiano, 2007). La edad media del cáncer de mama triple negativo, según Luck y colaboradores demostró que es de 51.5 años (Luck, y otros, 2008).

Se encontró, además, que el lugar de residencia tiene mucho que ver en cuanto a la incidencia, ya que en este estudio la principal población afectada fue la que vive en la zona urbana. Estos datos revelan que el 78.13% de la población estudiada (25 pacientes) residen en un área urbana, mientras que el 21.87% (7 pacientes), lo hacen en un área rural. Los resultados obtenidos se pueden comparar con distintos estudios realizados a nivel mundial los cuales reportan que aproximadamente 2/3 de los pacientes con cáncer de mama, sea cual sea su estadio clínico o inmunohistoquímica, residen en zonas urbanas mientras que el tercio restante se encuentra residiendo en zonas suburbanas o rurales (Porter, 2009).

Según los datos obtenidos en el presente estudio, se puede constatar que el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo se lo hace cuando el paciente se encuentra en estadio clínico II, teniendo un porcentaje del 46.97% (15 pacientes), seguido del estadio clínico III con 40.63% (13 pacientes). Estos datos se pueden comparar con los datos de un estudio realizado en Perú donde la literatura nos arroja valores un poco más elevados para el estadio clínico II, convirtiéndolo en el estadio clínico más frecuente con un valor de 49.5%, lo que representa a 109 pacientes; y el estadio III lo sigue en frecuencia con un valor de 39.1%, lo que corresponde a 86 pacientes (Vallejos, y otros, 2010). Sin embargo, en un estudio mexicano realizado con mujeres hispanas, se demostró que el estadio clínico más común es el estadio III, con un porcentaje del 52.7%, que correspondió a 247 pacientes, seguido del estadio II con un porcentaje de 31.4%, lo que corresponde a 147 pacientes (Lara Medina, y otros, 2011).

Los porcentajes alcanzados en el presente estudio nos demuestran que en Loja, el cáncer de mama triple negativo no tiene un diagnóstico oportuno, ya que el mayor porcentaje de casos se concentra en el estadio clínico IIB e incluso III, al igual que en otros países latinoamericanos como Perú, Brasil o Venezuela (Vallejos, y otros, 2010); mientras que en California se concentran en el diagnóstico del cáncer de mama triple negativo cuando éste se encuentra en estadio clínico I (Bauer, Brown, Cress, Parise, & Caggiano, 2007).

En este estudio se demostró que la incidencia de metástasis en los pacientes con cáncer de mama triple negativo representa el 46.88%, lo que corresponde a 15 pacientes de los 32 pacientes estudiados, el sitio de metástasis más común entre estos pacientes es la metástasis ósea con un valor de 43% (9 pacientes), seguida de la metástasis encefálica que representa el 25% (5 pacientes) y de la metástasis hepática y pulmonar, ambas representadas con el 14% (3 pacientes). Cabe recalcar que el 20% de los pacientes (3) presentaron metástasis

hacia dos lugares (encéfalo-hueso y pulmón-pericardio) mientras que el 6.6% (1) presentó metástasis hacia 4 lugares (encéfalo-hueso-hígado y pulmón). Estos datos se pueden comparar con un estudio de la Universidad de Nottingham (Inglaterra) con 291 pacientes, donde se reportó que el 44% de los pacientes presentó metástasis en algún sitio durante la evolución de la enfermedad, siendo la metástasis ósea la más frecuente con un valor de 55%, seguida de la metástasis encefálica con un 18% (Luck, y otros, 2008). En otro estudio realizado en España con 92 pacientes, se demostró que el 25% de los pacientes presentaron metástasis durante la evolución de la enfermedad, siendo la metástasis pulmonar la más frecuente (34.78%), seguida de la metástasis cerebral (17.39%); la metástasis ósea presentó muy poca frecuencia en este estudio con un porcentaje del 8.7% (Vilagran Fraguell, y otros, 2016).

Por último se calculó la supervivencia global a 5 años del cáncer de mama triple negativo. En el estudio realizado se obtuvieron los siguientes resultados: estadio clínico II en un 86.7%, estadio clínico III en un 76.9% y un estadio clínico IV en 0%, cabe destacar que en el estadio IV todos los pacientes (4) fallecieron antes de los 3 años de haber sido diagnosticada la enfermedad y que no existieron pacientes diagnosticados de cáncer de mama triple negativo en estadio clínico I. Estos resultados se pueden comparar con los descritos en la literatura, los cuales nos dicen que la supervivencia global para 1 año es de 97%, para 2 años es de 90.7%, para 3 años es de 87% y para 5 años es de 67.1% (Vallejos, y otros, 2010). La supervivencia a 5 años para el estadio clínico I es del 94.2%, para el estadio II es del 89.9%, para estadio III es del 73.8% y para el estadio clínico IV es del 33.8% (Lara Medina, y otros, 2011).

CONCLUSIONES

Luego de la interpretación de los datos obtenidos y de su comparación con literatura internacional, se llegó a las siguientes conclusiones:

- Con la caracterización a las pacientes con cáncer de mama en el Hospital SOLCA Loja, se puede reportar que la incidencia del cáncer de mama triple negativo es del 10.15%, lo que corresponde a un total de 32 pacientes, de los cuales la mayor parte fueron diagnosticados en los años 2010 y 2014 con número y porcentaje igual en ambos años (3.17%, lo que corresponde a un total de 10 pacientes cada año).
- Se puede concluir que el cáncer de mama triple negativo se encuentra con una mayor frecuencia en mujeres de edades comprendidas entre 40-50 años, aunque el promedio de edad es de 55.5 años con una desviación estándar de 13.3, la edad con la que fueron diagnosticadas la mayor parte de las mujeres fue a los 46 años, la mayor parte de las pacientes residen en zonas urbanas y al momento del diagnóstico es más frecuente que se encuentren en el estadio clínico II.
- Se determinó que el cáncer de mama triple negativo es una enfermedad que se diagnostica en formas avanzadas, en este estudio no se encontraron casos cuyo diagnóstico se haya realizado de una manera precoz (estadio clínico I), siendo más frecuente su diagnóstico a partir del estadio clínico IIB.
- Con la determinación de la evolución de la enfermedad de las pacientes con cáncer de mama triple negativo, se concluye que aproximadamente la mitad de las pacientes, 46.88%, va a presentar metástasis hacia algún órgano, siendo más frecuente la metástasis ósea representando el 43%, seguida de la metástasis hacia el sistema nervioso central lo que representa el 24%.
- Se estableció la supervivencia global por estadio clínico de las pacientes con cáncer de mama triple negativo, reportando que para el estadio clínico II es del 86.7%, para el estadio clínico III del 76.9% y para el estadio clínico IV no hubo supervivencia, ya que estos pacientes fallecieron antes de los 3 años después de haber sido diagnosticada la enfermedad; además no se diagnosticó la enfermedad en estadio clínico I. En general, el cáncer de mama triple negativo tiene una supervivencia global del 71.88%.

RECOMENDACIONES

Con miras a futuros estudios al respecto del tema de esta investigación, se realizan las siguientes recomendaciones:

- Incrementar el rango de investigación, de manera que no sólo se investiguen los datos del Hospital de SOLCA Loja, sino de otras casas de salud que puedan tener pacientes con cáncer de mama triple negativo.
- Establecer un programa preventivo, con la finalidad de lograr diagnosticar la enfermedad en etapas más tempranas, con el fin de obtener mejor pronóstico y sobrevida mayor.
- Proponer estudios comparativos entre investigaciones de similares características a nivel nacional para lograr datos reales más significativos.
- Verificar que los datos de fallecimiento, que se encuentran en el departamento de “Registro de Tumores” de SOLCA Loja de las pacientes diagnosticadas con cáncer estén acorde a los datos de las historias clínicas y del registro civil.
- Proponer investigaciones acerca de los factores de riesgo en cáncer de mama triple negativo para obtener un panorama completo acerca de la enfermedad en la ciudad de Loja.
- Aumentar los temas de investigación acerca de la incidencia y supervivencia de cáncer de mama, según la clasificación molecular, ya que dependiendo de esta clasificación se puede dar un tratamiento y pronóstico adecuados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Abd El-Rehim, D., Ball, G., Pinder, S., Rakha, E., Paish, C., Robertson, J., . . . Ellis, I. (2005). High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer*, 116(3), 340-50. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15818618>
- 2) ACR. (2013). *Practice parameter for the performance of screening and diagnostic mammography*. Obtenido de The American College of Radiology: <http://www.acr.org/~media/3484CA30845348359BAD4684779D492D.pdf>
- 3) AECC. (11 de Agosto de 2016). *Diagnóstico precoz del cáncer de mama*. Obtenido de Asociación Española Contra el Cáncer : <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/diagnosticoprecoz.aspx>
- 4) Aibar , A., Santalla, A., López , M., Gonzáles , I., Calderón , M., Gallo, J., & Fernández, J. (2011). Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clin Invest Ginecol Obstet*, 141-149.
- 5) Akasbi, Y., Bennis, S., Abbass, F., Znati, K., Amrani Jou, K., Amarti, A., & El Mesbahi, O. (2011). Clinicopathological, therapeutic and prognostic features of the triple-negative tumors in moroccan breast cancer patients (experience of Hassan II university hospital in Fez). *BMC Res Notes*, 4, 500. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3226450/>
- 6) Álvarez Hernández, C., Vich Pérez, P., Brusint, B., Cuadrado Rouco, C., Díaz García , N., & Robles Díaz, L. (13 de Enero de 2014). Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). *Semergen*, 460-472. Obtenido de <http://www.elsevier.es/es-revista-semergen-medicina-familia-40-articulo-actualizacion-del-cancer-mama-atencion-S1138359314001701#elsevierItemBibliografias>
- 7) Álvarez Hernández, C., Vich Pérez, P., Brusint, B., Cuadrado Rouco, C., Díaz García, N., & Robles Díaz, L. (2014). Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). *Medicina de Familia SEMERGEN*, 460-472.
- 8) American Cancer Society. (25 de Septiembre de 2014). Cáncer de seno. Atlanta . Obtenido de Sitio web de "American Cancer Society".
- 9) American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. (2002). *MEDWave*. (H. Paredes, Ed.) Obtenido de TNM classification for brast cancer: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3486>

- 10) Arrechea Irigoyen, M., Vicente García, F., Córdoba Iturriagagoitia, A., Ibáñez Beroiz, B., Santamaría Martínez, M., & Guillén Grima, F. (2011). Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *Scielo*, 34, 219-233. Obtenido de <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v34n2/original7.pdf>
- 11) Asociación Española Contra el Cáncer. (27 de Septiembre de 2013). *Cáncer de mama*. Obtenido de Fases: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/fases.aspx>
- 12) Bauer, K., Brown, M., Cress, R., Parise, C., & Caggiano, V. (23 de January de 2007). Descriptive Analysis of Estrogen Receptor (ER)-Negative, Progesterone Receptor (PR)-Negative, and HER2-Negative Invasive Breast Cancer, the So-called Triple-Negative Phenotype. *American Cancer Society*, 109(9), 1721-1728. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387718>
- 13) Bonilla Sepúlveda, O., Matute Turizo, G., & Severiche, C. (2015). Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de patología de Medellín en el año 2011. *Revista CES Medicina*, 29(1), 35-46. Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v29n1/v29n1a4.pdf>
- 14) Brenton, J., Carey, L., Ahmed, A., & Caldas, C. (2005). Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *Journal Clinical Oncology*, 23(29), 7350-60. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145060>
- 15) Cadenas, C. (9 de Mayo de 2012). Prognostic signatures of breast cancer: Perou's molecular subtypes and Schmidt's metagenes. *EXCLI Journal*, 11, 204-207. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874313/>
- 16) Clemons, M., & Goss, P. (2001). Estrogen and risk of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 276-285.
- 17) Eisenberg, A., Amaral, L., Pinto, I., & Koifman, S. (2013). Triple-Negative Breast Cancer in Brazilian Women without Metastasis to Axillary Lymph Nodes: Ten-Year Survival and Prognostic Factors. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 3(4), 880-896. Obtenido de <http://imsear.hellis.org/handle/123456789/162954>
- 18) El Comercio. (12 de Diciembre de 2013). Aumenta la incidencia del cáncer de mama, según la OMS. *Diario El Comercio*.
- 19) Fisher, B., Fisher, E., & Redmond, C. (2008). Ten-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trial evaluating the use of L-Phenylalanine Mustard (L-PAM) in the management of primary. *Journal of Clinical Oncology*, 929.

- 20) Foulkes, W., Brunet, J., Stefansson, I., Straume, O., Chappuis, P., Bégin, L., . . . Akslen, L. (2004). The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res.*, 64(3), 830-5. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14871808>
- 21) Guiliano, A., Dale, P., & Turner, R. (2005). *Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy*. Obtenido de http://www.facmed.unam.mx/sms/temas/2010/10_oct_2k10.pdf
- 22) Haffty, B., Yang, Q., Reiss, M., Kearney, T., Higgins, S., Weidhaas, J., . . . Toppmeyer, D. (20 de Diciembre de 2006). *Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer*. Obtenido de PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116942>
- 23) Harris, J. R., Lippman, M. E., Morrow M, & Osborne, C. K. (2010). *Disease of the Breast*. Filadelfia: : Lippincott Williams & Wilkins.
- 24) Imigo, F., Mansilla, E., Poblete, M. T., Delama, I., & Fonfach, C. (2011). Clasificación molecular del cáncer de mama. En *Cuaderno de cirugía (Valdivia)* (págs. 67-74). Obtenido de <http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v25n1/art10.pdf>
- 25) INEGI. (16 de Octubre de 2015). *Estadísticas a propósito del Día Mundial de la Lucha Contra el Cáncer de Mama (19 de Octubre)*. Obtenido de Instituto Nacional de Estadística y Geografía México: <http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2015/mama0.pdf>
- 26) Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2011). *Cáncer*. Obtenido de <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Infografias/infocancer.pdf>
- 27) Instituto Nacional del Cáncer. (05 de Abril de 2016). *Tratamiento del cáncer de seno*. Obtenido de http://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq#section/_919
- 28) Joensuu, H., Kellokumpu, P., Bono, P., Alanko T., Kataja, V., Asola, R., . . . Isola, J. (2006). Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *New England Journal Medicine*, 354(8), 809-20. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495393>
- 29) Kaplan, H., & Malmgren, J. (2008). Impact of Triple Negative Phenotype on Breast Cancer Prognosis. *The Breast Journal*, 14(5), 456-463. Obtenido de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1524-4741.2008.00622.x/full>
- 30) Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N., & Aster, J. (2012). *Robbins y Cotran Patología estructural y funcional*. Barcelona: Elsevier Inc.

- 31) Lacruz, J., M. M., López, F., Borge, R., Valero, J., & Valero, O. (2012). Supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Revista Venezolana de Oncología*, 24(2), 98-106. Obtenido de <http://www.redalyc.org/html/3756/375634872007/>
- 32) Lara Medina, F., Pérez Sánchez, V., Saavedra Pérez, D., Blake Cerda, M., Arce, C., Motola Kuba, D., . . . Arrieta, O. (15 de August de 2011). Triple Negative Breast Cancer in Hispanic Patients. *National Cancer Institute*(20), 3658-3669. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21387260>
- 33) Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, L., & Loscalzo, J. (2012). Harrison Principios de Medicina Interna. México D.F.: McGraw-Hill Companies.
- 34) Luck, A., Evans, A., Green, A., Rakha, E., Paish, C., & Ellis, I. (2008). The Influence of Basal Phenotype on the Metastatic Pattern of Breast Cancer. *Clinical Oncology*, 20, 40-45. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17981444>
- 35) Ministerio de Salud de Chile. (2010). *MINSAL*. Obtenido de Guía Clínica Cáncer de Mama: <http://www.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c4423d1e04001011f011398.pdf>
- 36) Mocellin, S., Provenzano, M., Rossi, C., Pilati, P., Nitti, D., & Lise, M. (2005). DNA array-based gene profiling: from surgical specimen to the molecular portrait of cancer. *241*(1), 16-26. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621987>
- 37) MSP. (27 de Octubre de 2012). *El Ministerio de Salud comprometido en la lucha contra el cáncer de mama*. Obtenido de Ministerio de Salud Pública: <http://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-comprometido-en-la-lucha-contra-el-cancer-de-mama/>
- 38) National Cancer Institute. (s.f.). *SEER stat Fact Sheets: Female Breast Cancer*. Obtenido de NIH: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- 39) Nielsen, T., Hsu, F., Jensen, K., Cheang, M., Karaca, G., Hu, Z., . . . Perou, C. (2004). Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.*, 10(16), 5367-74. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328174>
- 40) Olaya Guzmán, E. (2010). Cáncer de mama triple negativo, estado actual. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 15(4), 228-236. Obtenido de <http://www.redalyc.org/pdf/473/47316086008>
- 41) OMS. (Febrero de 2015). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 31 de Marzo de 2016, de Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- 42) OMS. (2015). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de Cáncer de mama: Prevención y Control: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>

- 43) OPS. (2012 de Octubre de 2012). *Organización Panamericana de la Salud*. Obtenido de Día Mundial de la Lucha Contra el Cáncer de Mama:
http://www.paho.org/par/index.php?option=com_content&view=article&id=796:19-octubre-dia-mundial-lucha-contra-cancer-mama&Itemid=255
- 44) Organización Mundial de la Salud. (Febrero de 2015). *Cáncer*. Obtenido de
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- 45) Pendola, L. (14 de Octubre de 2013). 4.000 muertes al año por cáncer de mama en Ecuador. *Diario La Hora*.
- 46) Perou, C., Sorlie, T., Eisen, M., Van de Rijn, M., Jeffrey, S., Rees, C., . . . Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *NATURE*, 406, 747-752.
Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963602>
- 47) Porter, P. (2009). Global trends in breast cancer incidence and mortality. *Salud Pública de México*, 51(2), S141-S146. Obtenido de
<http://www.scielosp.org/pdf/spm/v51s2/v51s2a03.pdf>
- 48) Registro de tumores SOLCA Loja. (2007-2012). *Registro poblacional del cáncer*. Loja.
- 49) Reis Filho, J., & Tutt, A. (January de 2008). Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*, 52, 108-118. Obtenido de
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18171422>
- 50) Ring, A., & Ellis, P. (2005). Taxanes in the treatment of early breast cancer. *PubMed*, 618-627. Obtenido de Cancer Treat .
- 51) Ring, A., Smith, I., Ashley, S., Fulford, L., & Lakhani, S. (13 de December de 2004). Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer*, 91(12), 2012-7. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558072>
- 52) Rojas Laimito, K., Gámez Pozo, A., Sepúlveda, J., Manso, L., Lopez Vacas, R., Pascual T., . . . Ciruelos, E. (2016). *Características del fenotipo triple negativo del cáncer de mama y su relación con la propagación de metástasis al sistema nervioso central*. Obtenido de Semantic Scholar:
<https://www.semanticscholar.org/paper/Caracter%C3%ADsticas-Del-Fenotipo-Triple-Negativo-Del-C-Laimito-G%C3%A1mez-Pozo/89bbf74b62f63f5aa5e7c1af5938cf7a3b15df0b>
- 53) Romond, E., Perez, E., Bryant, J., Suman, V., Geyer, C., Davidson, N., . . . Wolmark, N. (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal Medicine*, 353(16), 1673-84.
- 54) Rouzier, R., Perou, C., Symmas, W., Ibrahim, N., Cristofanilli, M., Anderson, K., . . . Pusztai, L. (2005). Breast cancer molecular subtypes respond differently to

- preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.*, 11(16), 5678-85. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115903>
- 55) Seal, M., & Chia, S. (2010). What is the difference between triple-negative and basal breast cancers? *Cancer J.*, 16(1), 12-16. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20164685>
- 56) Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Press, M., . . . Crown, J. (06 de October de 2011). Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 365, 1273-1283.
- 57) Sorlie, T., Perou, C., Tibshiran, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., . . . Borresen Dale, A. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *NATURE*, 98(19), 10869–10874. Obtenido de <http://www.pnas.org/content/98/19/10869.full>
- 58) Sotiriou, C., Neo, S., McShane, L., Korn, E., Long, P., & Jazaeri, A. (02 de September de 2003). Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(18), 10393-8.
- 59) Stricker, T., & Kumar, V. (2010). Nolplasias. En V. Kumar, A. Abul, N. Fausto, & J. Aster, *Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional* (8º ed., pág. 260). Barcelona, España.
- 60) Tibor, T. (2010). *Histopatología de cortes grandes de la mama en el diagnóstico de rutina*. Suecia.
- 61) Vallejos, C., Gómez, H., Cruz, W., Pinto, J., Dyer, R., Velarde, R., . . . Vigil, C. (2010). Breast Cancer Classification According to Immunohistochemistry Markers: Subtypes and Association With Clinicopathologic Variables in a Peruvian Hospital Database. *Clinical Breast Cancer*, 10(4), 204-300. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20705562>
- 62) Van't Veer, L., Dai, H., Van de Vijver, M., He, Y., Hart, A., Mao, M., . . . Friend, S. (31 de January de 2002). Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *NATURE*, 415, 530. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823860>
- 63) Vilagran Fraguell, M., Sentís Crivillé, M., Del Riego Ferrari, J., Andreu Navarro, F., Dalmau Portulas, E., Planas Roquerols, J., & Lluisa Baré, M. (2016). Carcinoma de mama triple negativo. Heterogeneidad inmunofenotípica y en el comportamiento farmacocinético. *RADIOLOGÍA*, 1, 55-63.
- 64) Zepeda Castilla, E., Recinos Money, E., Cuéllar Hubbe, M., Robles Vidal, C., & Maafs Molina, E. (2008). Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cirugía y*

Cirujanos, 87-93. Recuperado el 18 de Febrero de 2017, de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66276115>

ANEXOS

4.1 Anexo 1: Ficha de Observación

Título del proyecto	Incidencia y supervivencia de pacientes diagnosticados con cáncer de mama triple negativo, por medio de inmunohistoquímica, en el hospital de SOLCA Loja durante el periodo enero 2010-diciembre 2014.																								
Objetivo general	Determinar la incidencia y supervivencia de pacientes diagnosticados con cáncer de mama triple negativo por medio de estudio inmunohistoquímico en el Hospital de SOLCA Loja durante el periodo 2010 -2014.																								
Investigación:	Dr. Paul Humberto Castillo Córdova																								
Alumno:	René Fernando Castillo Guamán																								
UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA																									
Tabla de recolección de datos																									
Nombre	N. Cédula	N. de Historia Clínica	Sexo	Fecha de nacimiento	Edad	Fecha de diagnóstico	Edad de diagnóstico	Lugar de residencia	Zona	Etapa III				Inmunohistoquímica	Tamaño de tumoración al	Quimioterapia neoadyuvante	Tratamiento				Esquema de quimioterapia	Esquema de quimioterapia	Metástasis	Lugar de metástasis	Fecha de Fallecimiento
										T	N	M	Etapa				Cirugía	Quimioterapia adyuvante	Radioterapia	Hormonoterapia					

4.2 Anexo 2: Clasificación TNM

T	
Se refiere al tamaño y extensión del tumor principal (tumor primario).	
Tx	No determinado.
T0	Sin evidencia de tumor primario (no palpable).
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis(DCIS)	Carcinoma ductal in situ.
Tis(LCIS)	Carcinoma lobulillar in situ.
Tis(Paget)	Enfermedad de Paget del pezón no asociada a masa tumoral.
T1	Tumor menor de 2 cm en su diámetro mayor
T1a	Tumor > 0.1 cm, pero no > 0.5 cm en su diámetro mayor
T1b	Tumor > 0.5 cm, pero no > 1.0 cm en su diámetro mayor
T1c	Tumor > 1.0 cm, pero no > 2.0 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor > 2 cm, pero no > 5 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor > 5 cm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con: <ul style="list-style-type: none"> ○ Extensión directa a la pared torácica ○ Compromiso de piel ○ Carcinoma inflamatorio
N	
Se refiere al alcance hacia los ganglios linfáticos cercanos.	
Nx	No evaluados.
N0	Ausencia de adenopatías palpables.
N1	Metástasis axilares homolaterales móviles palpables
N2	Metástasis axilares homolaterales fijas o metástasis en mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imagen o detectables por examen clínica, en ausencia de evidencia clínica de metástasis en linfonodos axilares
N2a	Metástasis en linfonodos axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras.

N2b	Metástasis en mama interna homolateral detectables por estudios de imágenes o examen clínico (menos linfocintigrafía), en ausencia de evidencia clínica de linfonodos metastásicos axilares.
N3	Metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales o metástasis en linfonodos de mama interna homolateral detectable por estudio de imágenes o examen clínico y la presencia de evidencia clínica de metástasis en linfonodos axilares, o metástasis en linfonodos supraclaviculares homolaterales, con o sin compromiso de linfonodos axilares o de mama interna.
N3a	Metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales y linfonodos axilares.
N3b	Metástasis en linfonodos homolaterales de mama interna y linfonodos axilares.
N3c	Metástasis en linfonodos supraclaviculares.
M	
Se refiere a si el cáncer ha hecho metástasis a otras partes del cuerpo.	
Mx	No evaluados.
M0	Sin metástasis demostrables.
M1	Metástasis presentes (incluso adenopatías supraclaviculares)

Cuadro adaptado de: (American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer, 2002)

4.3 Anexo 3: Clasificación según la localización

Lesiones invasivas	
Carcinoma ductal infiltrante (Invasive ductal carcinoma, IDC)	<p>Es el tipo más común de cáncer de seno, apareciendo en 8 de cada 10 casos de carcinoma ductal invasivo (70 al 85%). Comienza en las células que revisten el conducto lácteo de la mama, atraviesa la pared del conducto y así crece en el tejido adiposo del seno. Aquí, adquiere la capacidad de hacer metástasis a otras regiones corporales por vía linfática y sanguínea.</p> <p>Sus subtipos son:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ductal clásico Medular Papilar Tubular Mucinoso o coloide
Carcinoma lobulillar infiltrante (Invasive lobular carcinoma, ILC)	<p>Es mucho menos común, aproximadamente 1 de cada 10 de los cánceres invasivos es un carcinoma lobulillar infiltrante. Este tipo de cáncer comienza en las células de los lobulillos del seno y al igual que el carcinoma ductal invasivo se puede propagar a otras partes del cuerpo.</p>
Lesiones no invasivas	
Carcinoma ductal in situ (Ductal carcinoma in situ, DCIS).	<p>También conocido como intraductal. Es considerado como un cáncer de seno no invasivo o preinvasivo. Significa que las células que revisten los conductos han cambiado y tienen apariencia de células cancerosas; esto lo diferencia del cáncer invasivo, ya que estas células no han invadido el tejido que rodea a la mama y en consecuencia no existe metástasis fuera de la glándula mamaria.</p> <p>Es considerada como un precáncer por la tendencia de algunos casos a convertirse en cánceres invasivos, aunque la posibilidad de esto varía. La mayoría de estos carcinomas no se manifiestan clínicamente y son diagnosticados por medio de mamografía.</p> <p>Sus subtipos histológicos son:</p> <ul style="list-style-type: none"> Comediniano Sólido Cribiforme Papilar Micropapilar <p>Entre ellos, el subtipo comedo parece tener una probabilidad mayor de convertirse en invasivo, sin embargo, no existe una manera de saber con certeza que casos se convertirán en cánceres invasivos.</p>

	Frecuentemente este tipo de tumor suele ser multicéntrico y bilateral
Carcinoma lobulillar in situ	Ocurre dentro de un lobulillo. Anteriormente se lo consideraba una lesión premaligna, en la actualidad su principal importancia está en que se entiende como un marcador de riesgo de desarrollar cáncer invasivo de mama. Con elevada frecuencia, suele ser multicéntrico y bilateral.
Enfermedad de Paget de la mama	Tiene una incidencia muy baja, menos del 1% de cánceres de mama se presentan de esta forma. Este tipo de cáncer comienza en los conductos de la mama para propagarse posteriormente hacia el pezón y la areola que suelen presentar costras, escamas, áreas de sangrado o supuración y con el tiempo, hipersensibilidad, ardor o prurito. Casi siempre se asocia al carcinoma ductal in situ o el infiltrante. Si no se palpan masas en el tejido de la glándula mamaria, y la biopsia muestra carcinoma ductal in situ en pronóstico es excelente; en el caso de asociarse a cáncer invasivo, este pronóstico no es tan favorable.

Cuadro adaptado de (AECC, 2016) (Álvarez Hernández C. , y otros, 2014).

4.4 Anexo 4: Clasificación histológica

Grado I o bien diferenciado (puntuación 3, 4 y 5)	Las células son de crecimiento más lento y se parecen más al tejido mamario normal.
Grado II o moderadamente diferenciado (puntuación 6 y 7)	Las células están creciendo y el aspecto de las células está en algún punto entre los grados 1 y 3.
Grado III o pobremente diferenciado (puntuación 8 y 9)	Las células cancerosas se ven muy diferentes a las células normales y probablemente crecerán y se propagarán más rápido.

Cuadro adaptado de: (Asociación Española Contra el Cáncer, 2013)

4.5 Anexo 5: Clasificación molecular

Subtipo molecular	RE	RP	HER2
Luminal A	+	+/-	-
Luminal B	+	+/-	+/ <i>KI67</i> > 13%
HER2/neu	-	-	+
Triple negativo	-	-	-

Cuadro adaptado de: (Bonilla Sepúlveda, Matute Turizo, & Severiche, 2015)

4.6 Anexo 6: BIRADS

BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)

0	Necesita imágenes adicionales para evaluación y/o mamografías anteriores para comparar
1	Sin hallazgos
2	Hallazgos benignos
3	Hallazgos probablemente benignos (<2% de malignidad)
4	Hallazgos sospechosos de malignidad (4-95% de malignidad)
4A	Poca sospecha
4B	Sospecha moderada
4C	Alta sospecha
5	Hallazgos muy sospechosos de malignidad (95% de malignidad)
6	Biopsia conocida de malignidad comprobada

4.7 Anexo 7: Oficios de Solicitud de Datos a SOLCA



Oficio N° 083 CTM - UTPL
Loja, 3 de octubre de 2016

Dr. José Molina Manzano
DIRECTOR MÉDICO HOSPITAL SOLCA LOJA
Presente

De nuestras consideraciones:

Reciba un cordial y atento saludo, me permito agradecerle por su valiosa colaboración en la formación académica de los estudiantes de la Titulación de Medicina de la Universidad Técnica Particular de Loja.

A la vez le solicito de la manera más comedida autorice a quien corresponda para que se brinde el acceso al Departamento de Estadística a los estudiantes de la carrera con la finalidad que puedan realizar la recolección de datos para desarrollar el Trabajo de Fin de Titulación aprobada.

En agradecimiento a su gentil atención, me suscribo de usted, reiterándole mis sentimientos de consideración y estima.

Atentamente,

Dr. Víctor Hugo Vaca Merino
**CORDINADOR DE LA TITULACIÓN
DE MEDICINA DE LA UTPL**



Adjunto: listado de estudiantes con temas de Proyectos de Fin de Titulación aprobados.

San Cayetano Alto s/n
Loja-Ecuador
Tel.: (093-7) 3 701 444 - ext. 3063
informacion@utpl.edu.ec
Apartado Postal: 11-01-400
www.utpl.edu.ec



Recibido R-71
11/10/16

*UTPL.
Se autoriza al personal de la
Comunidad de nuestra institución
a tener acceso a los datos de los
estudiantes de la carrera de Medicina
para el desarrollo de sus trabajos de
fin de titulación.
R-71
11/10/16*

Loja, 30 de septiembre de 2016

Dr. Victor Hugo Vaca Merino
Director de la Titulación de Medicina

De nuestras consideraciones:

Reciba un cordial y respetuoso saludo y nuestros deseos de éxito en sus funciones. Por medio del presente, de la manera más comedida, le manifestamos lo siguiente:

Los estudiantes de noveno ciclo de la Titulación de Medicina hemos recibido la aprobación del proyecto del Trabajo de Fin de Titulación, por lo que solicitamos de la manera más comedida se realice la gestión de los permisos respectivos y formales para que podamos acceder al registro de historias clínicas en el Instituto del Cáncer SOLCA Loja, con el fin de realizar la recolección de datos necesarios para nuestro trabajo de investigación.

Seguros de contar con su aceptación, nos suscribimos de usted no sin antes expresarle nuestro sincero reconocimiento.

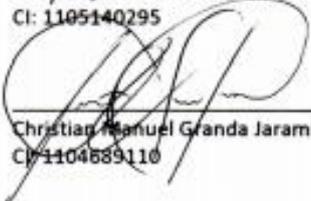
Atentamente,


Mónica Brigette Alvear Terán
CI: 1104579436


Ana Belén Arias Román
CI: 1104740418

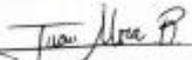

René Fernando Castillo Guamán
CI: 1104880669


Julio Alejandro Cedeño Cueva
CI: 1105140295


Christian Manuel Granda Jaramillo
CI: 1104889110


Ximena Thalía Guarnizo Poma
CI: 1105657710


Gabriela del Rocío Martínez Arias
CI: 1104806755


Juan Fernando Mora Betancourt
CI: 1104723323


Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo
CI: 1104717739


Katherine Laura Zúñiga Torres
CI: 1104992787

Adjunto: Listado de estudiantes con temas de Proyectos de Fin de Titulación.

NOMBRE	TEMA DE TFT	NÚMERO DE CÉDULA
Mónica Brigette Alvear Terán	Incidencia de Proctitis Actínica en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata tratados con radioterapia en el hospital de Solca de la ciudad de Loja durante el periodo enero 2009-diciembre 2010	1104579436
Ana Belén Arias Román	Relación de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento y la presencia de patologías tiroideas en el Hospital Solca Loja 2010-2015	1104740418
René Fernando Castillo Guamán	Incidencia y supervivencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo en Solca Loja durante el periodo 2010-2014	1104880669
Julio Alejandro Cedeño Cueva	Tiempo de duplicación del PSA como factor pronóstico para recaída o progresión en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia en el Instituto de cáncer Solca Loja, en el año 2009, en un seguimiento a 5 años.	1105140295
Christian Manuel Granda Jaramillo	Falsos positivos para diagnóstico de cáncer de mama en la biopsia, posterior a un estudio de imagen BIRADS 4A o mayor durante periodo 2010-2011 en el Instituto del Cáncer SOLCA Loja	1104689110
Ximena Thalia Guarnizo Poma	Incidencia de Proctitis Actínica en pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix tratadas con radioterapia en el hospital de SOLCA de la ciudad de Loja durante el periodo enero 2009-diciembre 2010	1105657710
Gabriela del Rocío Martínez Arias	Falsos positivos para diagnóstico de cáncer de mama en la biopsia, posterior a un estudio de imagen BIRADS 4A o mayor durante periodo 2009-2010 en el Instituto del Cáncer SOLCA Loja	1104806755
Juan Fernando Mora Betancourt	Incidencia y estadificación por medio de la clasificación Gleason en pacientes con Cáncer de Próstata en Solca-Loja en el periodo 2010-2014	1104723323
Lisbeth Gabriela Rios Jaramillo	Respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante en los pacientes diagnosticados con cáncer de mama estadio III en Solca Loja durante el periodo 2010-2014	1104717739
Katherine Laura Zúñiga Torres	Cáncer de tiroides en pacientes diabéticos en el hospital Solca Loja en los años 2010 a 2015	1104992787

4.8 Anexo 8: Evidencia de porcentaje del sistema antiplagio (urkund).

URKUND PABLO RENATO ALDAZ ROLDAN (praldaz)

Documento: Tesis_1.docx (D29136615)
Presentado: 2017-06-03 13:55 (-05:00)
Recibido: praldaz.utpl@analysis.urkund.com
Mensaje: [Mostrar el mensaje completo](#)
 10% de estas 31 páginas, se componen de texto presente en 26 fuentes.

Lista de fuentes	Bloques
92%	categorias denominadas Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, Basal-like o Triple negativo, No...
83%	últimos subtipos están todavía mal caracterizados y no aportan información relevante a
58%	J.R. Harris, M.E. Lippman, M. Morroe, C.K. Osborne Disease of the breast
100%	http://www.acr.org/~/-/media/3484CA30845348359BAD4684779D492D.pdf 9
52%	Aibar, A. Santalla, M.S. López-Criado, J. González Pérez, M.A. Calderón, J.L. Gallo Clasificación rad...
	TFT revisión- Juan Diego Ayala Ayuso 2.pdf

0 Advertencias. Reiniciar Exportar Compartir

95% #28 Activo Fuente externa: <http://www.elsevier.es/es-revista-semergen-medicina-familia-40-articulo-actualizaci...> **95%**

Es la forma más sencilla y menos invasiva de obtener muestra de tejido

y aporta una sensibilidad del 70-90% y una especificidad alta. Se usa para descartar malignidad en lesiones de baja sospecha ya que tiene desventajas como falsos negativos, no permite determinar si el cáncer es invasivo y solo en ocasiones permite determinar receptores hormonales y expresión de HER2/neu. CITATION Álv14 | 3082 (Álvarez Hernández C., y otros, 2014)

2.5.3.2

Biopsia por punción con aguja gruesa (biopsia por BAG)

Se utiliza una aguja más grande tipo tru-cut.

Los falsos negativos ocurren menos en comparación con la PAAF y permite distinguir entre el carcinoma ductal del infiltrante en gran parte de casos. Es de elección en casos de lesiones palpables y no palpables, (aunque para estas segundas el porcentaje de fallos es de 2-18%) con sospecha intermedia o alta de cáncer. CITATION Álv14 | 3082 (Álvarez Hernández C., y otros, 2014)

2.5.3.3