

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POSTGRADO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”

**EVALUACION DE FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICO PATOLÓGICOS Y
SU ASOCIACIÓN CON SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN
PACIENTES TRATADOS POR CARCINOMA DE MAMA TRIPLE
NEGATIVO EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ
CARREÑO”, ENERO 2005-DICIEMBRE 2015**

**Estudio Realizado en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”.
Periodo 2005-2015**



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POSTGRADO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”

**EVALUACION DE FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICO PATOLÓGICOS Y
SU ASOCIACIÓN CON SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN
PACIENTES TRATADOS POR CARCINOMA DE MAMA TRIPLE
NEGATIVO EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ
CARREÑO”, ENERO 2005-DICIEMBRE 2015**

**Estudio Realizado en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”.
Periodo 2005-2015**

Autor: José Enrique Moro Bolívar

Tutor Clínico: Dr. José Rafael Prince Duno

Tutor Metodológico: Dra. Elena Lisott

INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION	4
MARCO METODOLOGICO	5
PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS	7
DISCUSION	22
CONCLUSION Y RECOMENDACIONES	24
BIBLIOGRAFIA	25
ANEXOS	30



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POSTGRADO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”



**EVALUACION DE FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICO PATOLÓGICOS Y
SU ASOCIACIÓN CON SOBREVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN
PACIENTES TRATADOS POR CARCINOMA DE MAMA TRIPLE
NEGATIVO EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ
CARREÑO”, ENERO 2005-DICIEMBRE 2015**

**Estudio Realizado en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”.
Periodo 2005-2015**

Autor:

José Enrique Moro Bolívar

Tutor Clínico:

Dr. José Rafael Prince Duno

Tutor Metodológico:

Dra. Elena Lisott

RESUMEN

Objetivo: Evaluar factores pronósticos para recaída en pacientes del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez-Carreño” con diagnóstico de carcinoma de mama triple negativo (CMTN) Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal. Pacientes tratados quirúrgicamente desde 2005 a 2015 con CMTN. Total 109 pacientes. Revisión de historias llenando base de datos tomando parámetros clínicos: edad y sexo, estadio clínico y patológico: subtipo histológico, mitosis, tamaño tumoral, invasión vascular, linfática, estatus axilar, valor del Ki67). Se asociaron dichos parámetros a tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de recaída. Resultados/Conclusiones: La SLP fue 40,36%, tasa de recaída 33,61%. Las recaídas locorregional n=13 (31,7%), locorregional+distancia n=4 (9,75%) y a distancia n=24 (58,3%). Los órganos afectados: pulmón n=17 (41,46%), hueso n=14 (34,14%), cerebro n=6 (14,63%) e hígado n=4 (9,75%). El estadio clínico fue factor pronóstico para SLP ($p=0,007$), desfavoreciendo a estadios IIIb y IIIc. Subtipos histológicos carcinosarcoma, anaplásico, lobulillar infiltrante y ductal infiltrante confirieron pronóstico desfavorable para SLP ($p=0,0001$), estatus axilar n2, n3 y n1m1 fueron factores adversos ($p=0,0001$). Los estudios que reportaron positivo para detección de recaída fueron Rx de tórax 22,8%, mamografía 20,65%, gammagrama óseo 20,65%, eco mamario 18,67%.

Palabras clave: carcinoma de mama triple negativo, pronóstico, supervivencia libre de progresión



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POSTGRADO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”



Evaluation of clinical and pathological prognostic factors and its association with progression free survival in patients treated for triple negative breast cancer at Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez-Carreño” january 2005-december 2015

Study performed at the Institute of Oncology "Dr. Miguel Pérez Carreño ". Period 2005-2015

Author:

José Enrique Moro Bolívar

Clinical Tutor:

Dr. José Rafael Prince Duno

Methodological Tutor:

Dra. Elena Lisott

ABSTRACT

Objective: To evaluate prognostic factors for relapse in patients at Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez-Carreño” with triple negative breast cancer (TNBC). Methods: retrospective, descriptive and transversal study that included 109 patients surgically treated between 2005 and 2015 with TNBC. Clinical data collected from clinical records filling a data base that included age and gender, clinical and pathological stage, histologic subtype, mitosis, tumor size, vascular and lymphatic invasion, axillary status, Ki67). Those parameters where associated with progression free survival (PFS) rate and relapse rate probability. Results: PFS was 40,36%, locoregional relapse n=13 (31,7%), locoregional+distance n=4 (9,75%) and distance n=24 (58,3%). Affected organs: lung n=17 (41,46%), bone n=14 (34,14%), brain n=6 (14,63%) and liver n=4 (9,75%). Clinical stage was of prognostic impact for PFS (p=0,007), unfavouring st IIb and IIc. Histologic subtypes carcinosarcome, anaplastic, lobular invasive and ductal invasive conferred unfavorable prognosis for PFS (p=0,0001), axillary status n2, n3 y n1m1 where adverse factor (p=0,0001). Studies that reported positive for detecting relapse where Chest X-Ray 22,8%, mamography 20,65%, bone gammagram 20,65%, mammary ultrasound 18,67%.

Key words: Triple negative breast cancer, prognosis, progression free survival

INTRODUCCION

El cáncer de mama constituye la segunda causa de muerte luego del carcinoma de pulmón, y el cáncer más común en la mujer (23% de todos los casos nuevos diagnosticados)⁽¹⁾. Es la primera causa de muerte en países desarrollados^(1, 2).

En Venezuela es la primera en frecuencia, presenta una incidencia de 25,29% por 100 000 habitantes, con una tasa de mortalidad de 36,37%. Para el año 2013, se diagnosticaron 5.668 casos nuevos y se registraron 2.063 muertes según el anuario epidemiológico de morbilidad del Registro Central de Cáncer del Programa de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS)^(3,4).

El carcinoma de mama triple negativo (CMTN), se define como el cáncer de mama que no expresa receptores de estrógeno, receptores de progesterona ni Her2neu en el análisis de inmunohistoquímica⁽⁵⁾, y de este grupo se conocen al momento subtipos⁽⁶⁾: Basales (BL1-BL2), inmunomodulador (IM), mesenquimal (M) mesenquimal parecido a células madre (MSL), luminal con receptor androgénico (LAR). Un 75% de los casos de CMTN son considerados del subtipo basal⁽⁷⁻¹⁰⁾.

El CMTN representa entre el 10% al 20% de los cánceres de mama⁽¹¹⁾. Constituye un factor de pobre pronóstico para sobrevida libre de progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG)⁽¹²⁾. Este subtipo está caracterizado por tener una supervivencia global corta, con un pico temprano de recaídas (en su mayoría a distancia). La mayoría de las muertes ocurren en los primeros 5 años del diagnóstico inicial. Las recaídas tumorales tardías son inusuales en este subtipo de carcinoma mamario y no se suelen observar recurrencias después de los 8 años de supervivencia⁽¹²⁾.

Mujeres de raza negra e hispana tienen una incidencia más alta de CMTN. Es más frecuente en pacientes jóvenes. Entre todos los grupos, las mujeres afro-americanas son quienes tienen la más alta incidencia en edades jóvenes (< 30 años)⁽¹³⁾.

El carcinoma ductal infiltrante es el tipo histológico más frecuente en los CMTN, aunque ha sido descrito en otras variedades histológicas que van desde el adenoideo quístico hasta el tubular. Entre otros subtipos histológicos que pueden presentar perfil inmunohistoquímico triple negativo tenemos: metaplásico, medular, carcinoma apocrino, y el carcinoma inflamatorio. Los tipos indiferenciados de carcinomas también tuvieron mayor tendencia a ser CMTN⁽¹³⁾.

La clasificación molecular de carcinoma de mama (ya descrita en la introducción) ha traído a la larga el beneficio de poder definir diversos fenotipos en la presentación, evolución y pronóstico del carcinoma de mama⁽⁵⁾. También ha sido determinante para el tratamiento de la patología ya que a través de la expresión molecular en los perfiles de inmunohistoquímica, ha sido posible el tratamiento dirigido a los subtipos de carcinomas mamarios, teniendo hasta entonces terapias estandarizadas para los subtipos con receptores hormonales y para los tumores que expresan Her2Neu, mejorando la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos de las pacientes. Caso contrario ocurre con las pacientes que presentan subtipos CMTN que al no expresar receptores en la inmunohistoquímica no tienen hasta el momento una terapia diana planificable^(18, 22, 24-26).

Las pacientes con CMTN y Her2neu positivo presentan clínicamente tumores de mayor tamaño, alto grado, invasión linfática y vascular, mayor grado histológico, altos índices de mitosis y proliferación celular con altos valores de Ki67, En el estudio de Plasilova y Col. donde se analizan 38.813 casos, los CMTN tienen tendencia a presentar

enfermedad ganglionar con más frecuencia que los cánceres de mama con receptores hormonales, pero también se evidenció que tienen mejor tasa de respuesta al tratamiento neoadyuvante y son los que menos hallazgos de nodos axilares presentan en la pieza operatoria⁽¹³⁾.

El CMTN ha demostrado ser clínicamente más agresivo que otros subtipos. Este grupo también se presenta con expresiones de citoqueratinas y p53. Se asocian a mutaciones del gen BCRA1 ^(14,15).

En nuestro medio, donde la mayor parte de los casos se presentan en estadios avanzados, con dificultades de acceso a tratamientos, lo cual incide en la evolución y en el pronóstico; nos planteamos las siguientes interrogantes: ¿Están las pacientes de nuestra institución con diagnóstico de CMTN asociadas a factores clínico-patológicos de mal pronóstico?. ¿Cómo evolucionan en nuestro medio las pacientes con CMTN?

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

GENERAL

Evaluar factores pronóstico clínico patológicos y su asociación con sobrevida libre de progresión en pacientes tratados por carcinoma de mama triple negativo en el Instituto de oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. 2005-2015.

ESPECIFICOS

1. Estimar la sobrevida libre de progresión en pacientes con carcinoma de mama triple negativo.
2. Evaluar los factores pronóstico clínicos del cáncer de mama (edad, tamaño tumoral, status axilar) y su asociación con supervivencia libre de progresión en cáncer de mama triple negativo.
3. Establecer la asociación entre sobrevida libre de progresión en cáncer de mama triple negativo y los factores predictivos tradicionales anatomopatológicos en cáncer de mama (tipo histológico, grado histológico, invasión linfovásular, Ki 67).
4. Determinar la frecuencia de recaídas y los sitios de afectación en carcinoma de mama triple negativo.

MARCO METODOLOGICO

El presente fue un estudio retrospectivo, descriptivo⁽¹⁶⁾. La población o universo a ser estudiada estuvo constituida por una muestra circunstancial y finita, conformada por aquellos pacientes diagnosticados con carcinoma de mama triple negativo en el IOMPC desde 2005-2015.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de Carcinoma de Mama Triple Negativo Tratados quirúrgicamente en la Institución desde Enero 2005 hasta Diciembre 2015.

Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de Carcinoma de Mama Triple Negativo que hayan sido tratadas quirúrgicamente en centros foráneos.

Pacientes con datos incompletos o historias extraviadas

Variables

Se analizaron las variables edad, grado histológico, Ki 67%, estadio clínico, tamaño tumoral, estatus axilar, infiltración vascular, infiltración linfática, estudios de seguimiento, recaída local, recaída a distancia y la variable de resultado tasa de recaídas y supervivencia libre de progresión. Dichas variables son definidas conceptualmente por la posibilidad de que la presencia de ciertos factores en pacientes con carcinoma de mama triple negativo (variable de exposición) pueden incidir en el comportamiento y pronóstico de estos pacientes (variable de resultado).

Procedimientos

Se realizó una revisión de las historias médicas de cada uno de estos pacientes y se les llenó una hoja de recolección de datos que incluye: datos de la ficha patronímica, diagnóstico histológico, edad, grado histológico, Ki 67%, estadio clínico, tamaño tumoral, estatus axilar, infiltración vascular, infiltración linfática, estudios de

seguimiento, recaída local, recaída a distancia, tiempo de sobrevida libre de progresión y momento de recaída.

Tratamiento estadístico

Los datos fueron categorizados según distribución de frecuencias y analizados mediante estadística descriptiva y de probabilidad.

Tratamiento Radical (TR) cumplido.

Recaída (R): aparición de nuevas lesiones en los estudios de seguimiento loco-regionales como mamografía y ultrasonido mamario y metástasis a distancia presentada en los estudios: gammagrama óseo, ecografía abdomino-pelvico, radiografía de tórax y aumento de la actividad en los marcadores tumorales CA 15,3 y CEA.

Sobrevida libre de Progresión (SLP) fue definida como el tiempo entre el momento en alcanzar remisión completa y la aparición de recaídas.

El método de Kaplan-Meier fue utilizado para estimar la supervivencia libre de progresión/recaída.

Las asociaciones entre variables se analizaron mediante el test de Chi cuadrado.

Se consideró asociación con significancia estadística valor de $p < 0.05$.

PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

De un universo de 657 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Se evaluaron 109 pacientes con CMTN (16,59%) (N=109), de los cuales 108 (N= 108) (99,08%) correspondieron a sexo femenino y 1 (N=1) (0,92%) a sexo masculino, con una mediana de edad de 49 años (24-79 años), (promedio edad 50 años $\pm$ 12,09 años) **la sobrevida libre de progresión en carcinoma de mama triple negativo tuvo una mediana de:** 26,87 meses (2,33-96,9). El 22% de los pacientes (24/109) fueron perdidos de vista durante el seguimiento.

La tasa de recaída fué 37,61% (41 casos positivos para recaídas) y la supervivencia libre de recaída 40,36% (n=44) (Tabla 1). **La distribución por frecuencia según el tipo de recaída fue la siguiente:** Locorregional n=13 (31,70%), locorregional + distancia n=4 (9,75%) y recaída a distancia n=24 (58,53%) (Tabla 2) **los órganos más frecuentemente afectados en las recaídas a distancia fueron:** pulmón 17 casos (41,46%), hueso 14 casos (34,14%), encéfalo 6 casos (14,63%), hígado 4 casos (9,75%) (Gráfico 1).

Tabla 1

Tasa de recaída en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015

TASA RECAIDA	N	%
SI	41	37,61468
NO	44	40,36697
PERDIDOS DE VISTA	24	22,01835
TOTAL	109	100

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Tabla 2

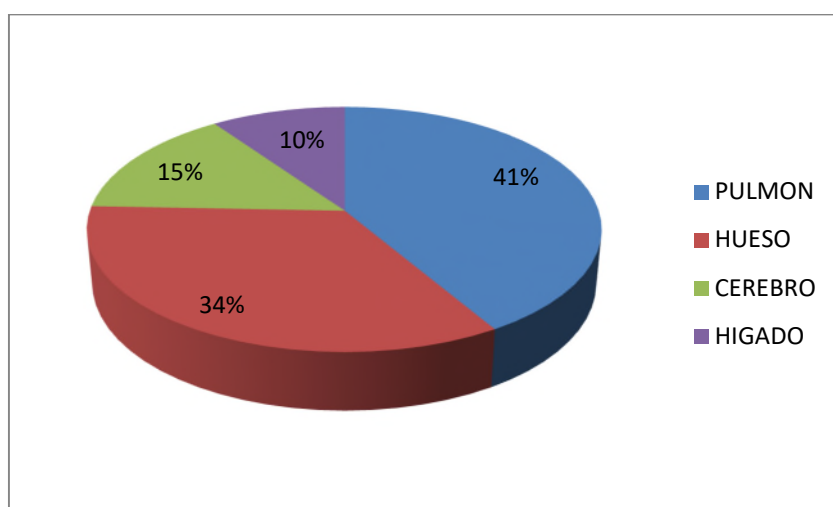
Distribución según tipos de recaídas en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015

TIPO DE RECAIDA	N	%
LOCORREGIONAL	13	31,70732
LOCORREGIONAL + DISTANCIA	4	9,756098
DISTANCIA	24	58,53659
TOTAL	41	100

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Gráfico 1

Distribución según localización de las metástasis a distancia en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015

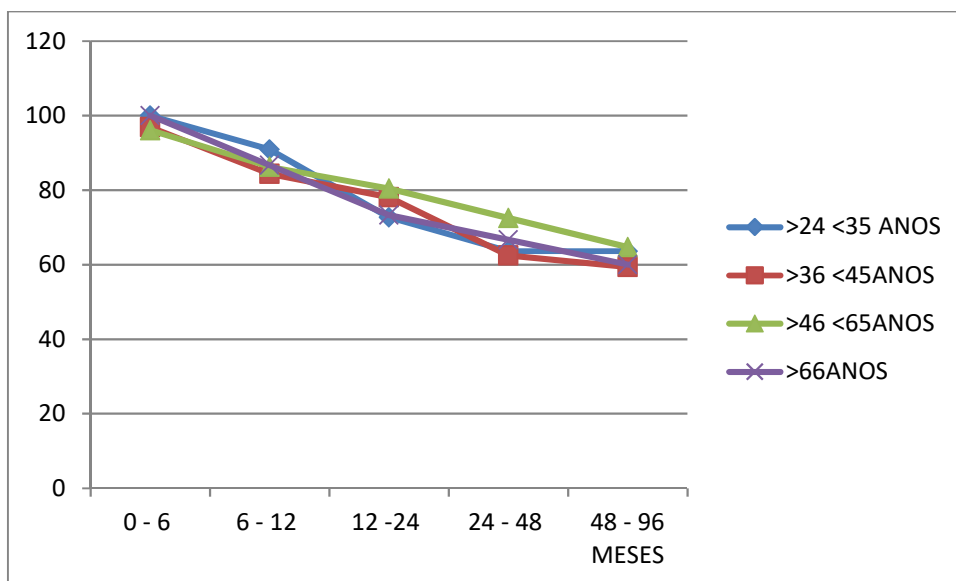


Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

La SLP ajustada según estratificación etaria fue la siguiente: edades comprendidas entre 24 y 35 años la mediana la SLR fue de 19,2 meses (rango entre 5,6-65 meses), >36 <45 años: mediana 32,18 meses (2,57-138,1), >46 <65 años: mediana 33,57 meses (rango entre 2,33-96,9) >66 años: mediana 22,98 meses (7,67-83,93) (gráfico 2) χ^2 1.6754. p .999765.

Gráfico 2

SLP ajustada a la edad en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015



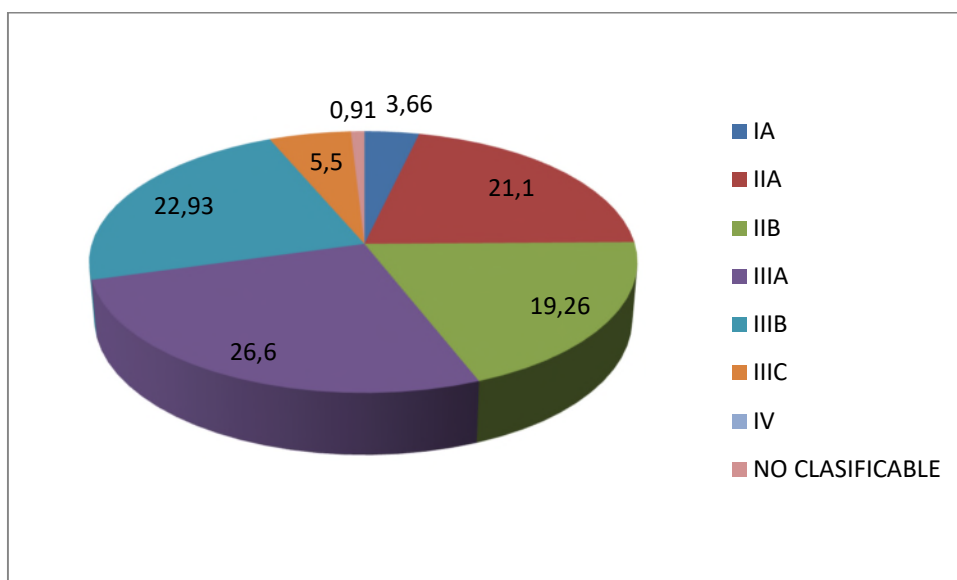
χ^2 EDAD 1,6754 p .999765 Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Según los estadios clínicos la muestra estuvo distribuida de la siguiente manera: Estadio IA n=4 (3,66%), estadio IIA n=23 (21,10%), estadio IIB n=21 (19,26%), estadio IIIA n=29 (26,60%), estadio IIIB n=25 (22,93%), estadio IIIC n=6 (0,91%), no hubo pacientes en estadio IV (Gráfico 3).

Sobrevida libre de progresión ajustada a estadio clínico: ST IA: 100% durante mediana de seguimiento 63,57 meses (tasa SLP 100%), ST IIA: la mediana de SLP fue de 36,57 (9,6-96,9 meses) (SLP 64,63%), ST IIB: la mediana SLP fue de 35,12 meses (2,63-83,33 meses) (SLP 80%), ST III A: la mediana de SLP fue de 35,43 (11-48,73 meses) (SLP 66,66%), ST III B: la mediana SLP fue 16,23 (2,33-36,5 meses) (SLP 42,3%) y el ST III C: con una mediana SLP de 27,38 (2,57-51,6). (SLR 33,3%) (Gráfico 4) El cálculo de chi cuadrado es 33.0938. El valor de p es .007182. El resultado es significativo $p < .05$.

Gráfico 3

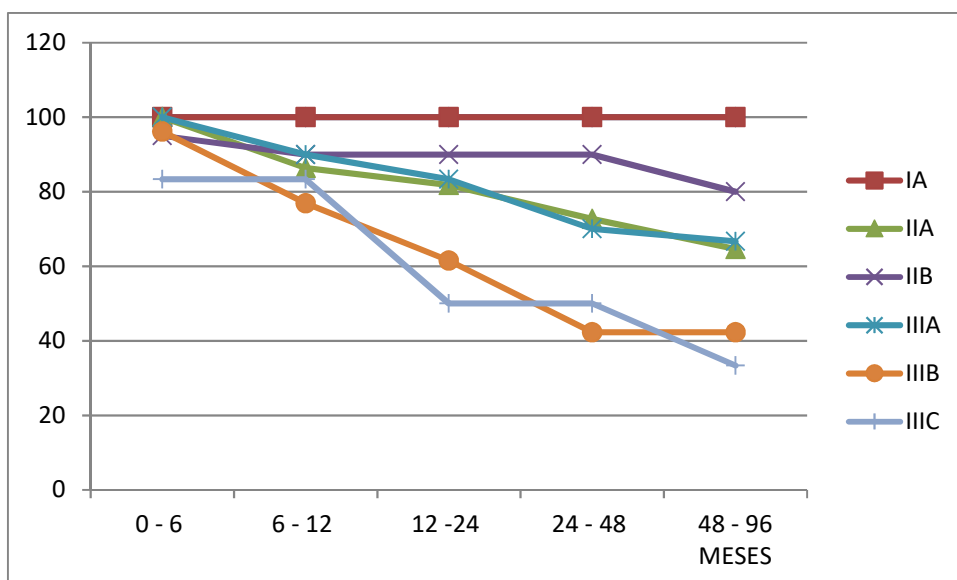
Distribución de pacientes con CMTN por estadios clínicos. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015



Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Gráfico 4

Sobrevida libre de progresión según estadios clínicos en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015



Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

El cálculo de chi cuadrado es 33.0938. El valor de p es .007182. $p < .05$.

La distribución por grado histológico estuvo representada de la siguiente forma: Grado 1 n=9 (8,25%), grado histológico 2 n=42 (38,53%), grado histológico 3 n=43 (39,44%), no hubo reportes en 15 casos representando este un 13,76% (Tabla 3).

SLP ajustada a grado histológico: Grado 1: Mediana de SLR 26,87 meses (2,63-37,37 meses) (SLR: 33,3%), Grado 2: Mediana de SLR 25,82 meses (2,33-96,90 meses), (SLR: 64,28%) Grado 3: Mediana de SLR 24,70 meses (8,57 -36,53 meses) (SLR: 62%) (Tabla 4 - Gráfico 5).

Tabla 3

Distribución según grado histológico en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015

GRADO	N	%
NO REPORTADO	15	13,76147
1	9	8,256881
2	42	38,53211
3	43	39,44954
TOTAL	109	100

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Tabla 4

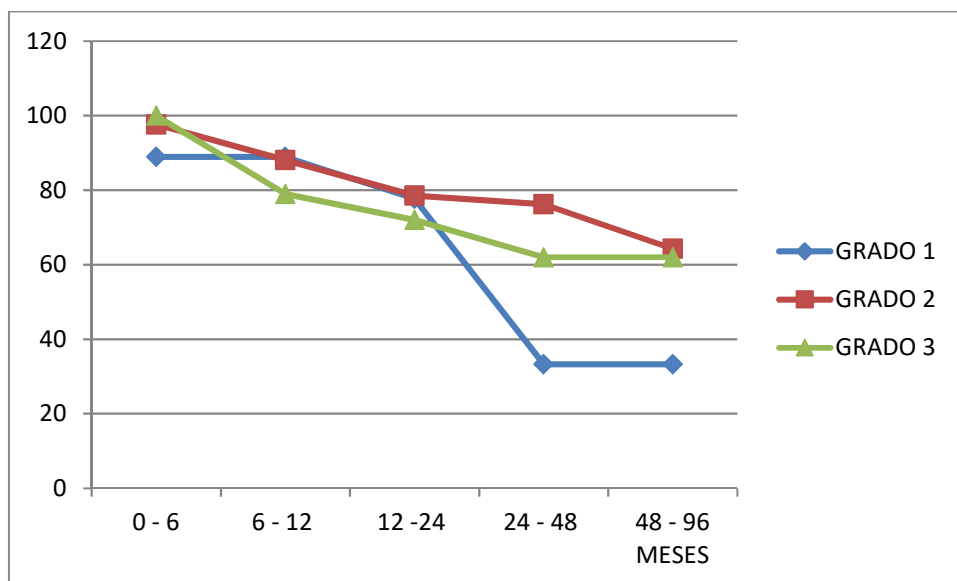
SLP ajustada a grado histológico en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015

SLE GRADO HIST	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3
0 - 6 MESES	88,9	97,61	100
6 - 12 MESES	88,9	88,09	79
12 -24 MESES	77,7	78,57	72
24 - 48 MESES	33,3	76,19	62
48 - 96 MESES	33,3	64,28	62

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Gráfico 5

SLP ajustada al grado histológico en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología
“Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015



El cálculo de chi cuadrado es de 21.2352. el valor de p es .006548. El resultado es significativo $p < .05$.

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Los subtipos histológicos más frecuentes fueron: el carcinoma ductal infiltrante presente en 94 casos con 86,23%, el carcinoma medular y el lobulillar infiltrante ambos con 4 casos c/u representando el 3,66 %, el carcinoma ducto-lobulillar con 3 casos y 2,75%, el carcinoma de mama anaplásico en 2 casos con 1,83% y carcinosarcoma y carcinoma adenoideo quístico con 1 caso c/u y 0,91%. (Tabla 5)

SLP ajustada a subtipo histológico: Adenoideo quístico: (SLP 100%), Anaplásico (SLP 50%) carcinosarcoma (SLP 0), ductal infiltrante: (63,44%) con una mediana de SLP de 25 meses (2,33-96,9), ducto lobulillar: (33,3%) con una mediana de SLP de 51,67 (10-54 meses), lobulillar infiltrante: 50%. (Mediana de SLP 50,54 meses y rango de 24-54meses), medular SLP 75% (Gráfico 6) El cálculo de chi cuadrado es 296.5184. El valor de p es < 0.00001 .

Tabla 5

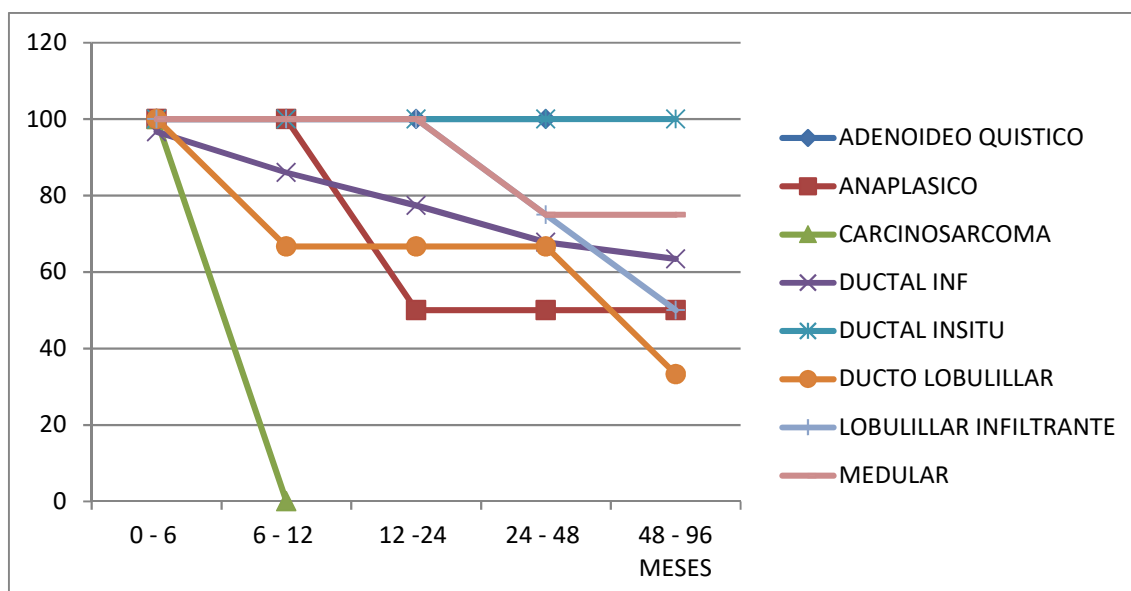
**Distribución por frecuencia de subtipos histológicos en pacientes con CMTN.
Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015**

SUBTIPO HISTOLOGICO	N	%
ADENOIDEO QUISTICO	1	0,917431
ANAPLASICO	2	1,834862
CARCINOSARCOMA	1	0,917431
DUCTAL INFILTRANTE	94	86,23
DUCTO LOBULILLAR	3	2,752294
LOBULILLAR INFILTRANTE	4	3,669725
MEDULAR	4	3,669725
TOTAL	109	100

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Gráfico 6

**SLP ajustada a subtipo histológico en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología
“Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015**



Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

El cálculo de chi cuadrado es 296.5184. El valor de p es < 0.00001 . $p < .05$.

La distribución por el número de mitosis: bajo (0-6) 64 casos con 58,71%, medio (7-10) 14 casos con 12,84% y alto 11 casos con 10,09%, no se reportó el número de mitosis en 20 casos siendo el 18,34% (Tabla 6).

SLP por número de mitosis: baja: mediana SLP 26,6 meses (2,33-96,9 meses) (SLR 60,93%), mitosis media: mediana de SLR 12,85 meses (10,7-20,2). (SLR 50%), mitosis alta: mediana SLP 21,88 meses (8,67-21,83). (SLP 54,5%) (Gráfico 7) El cálculo de chi cuadrado es 7.531. El valor de p es .48057. El resultado no es significativo $p < .05$.

Tabla 6

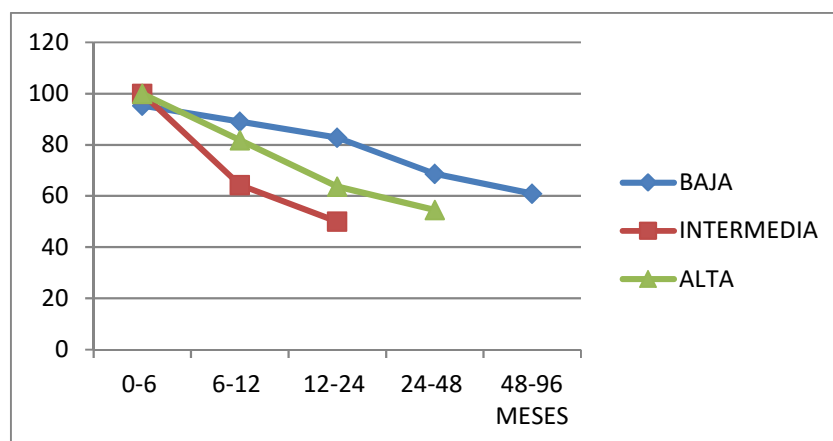
Distribución según el número de mitosis en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015

NRO DE MITOSIS	N	%
BAJO (0-6)	64	58,7156
MEDIO (7-10)	14	12,84404
ALTO (MAS DE 10)	11	10,09174
NO REPORTADO	20	18,34862
TOTAL	109	100

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Gráfico 7

SLP ajustada al número de mitosis en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015



χ^2 7.531. p .48057. Fuente: Archivo historias médicas IOMPC.

Distribución según el Tamaño Tumoral: tamaño tumoral menor a 2 cm: n=5 (4,58%), más de 2 y menos de 5 cm: n=36 (33,02%), más de 5 cm n=37 (33,94%), no especificado 31 (28,44%) (Tabla 7).

SLP ajustada a tamaño tumoral: menor a 2 cm: mediana de 57,63 (57,63 - 80,93 meses). (Tasa SLR 40%), entre 2-5 cm mediana de 36,53 (9,63- 131,67 meses). (Tasa SLP 36,11%), mayor a 5 cm: mediana de 31,20 (2,63- 138,10 meses). (Tasa SLP 31,20%) (Gráfico 8) $p=0,137$.

Tabla 7

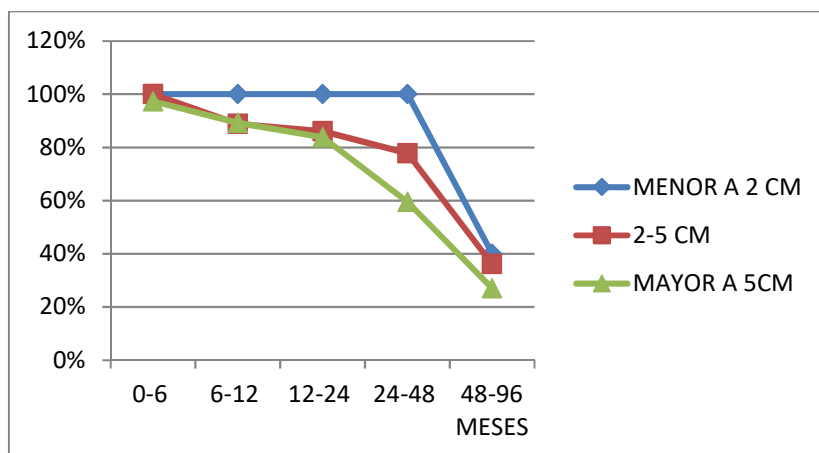
Distribución según tamaño tumoral en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015

TAMANO TUMOR	N	%
MENOS 2 CM	5	4,587156
MAS DE 2 MENOS DE 5 CM	36	33,02752
MAS DE 5 CM	37	33,94495
NO ESPECIFICADO	31	28,44037
TOTAL	109	100

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Gráfico 8

SLP ajustada al tamaño tumoral en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015



$P=0,137$ Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Estatus Axilar: Se practicó la técnica de *biopsia del ganglio centinela*: en 9 casos (8,25%) (Tabla 8).

El número de ganglios disecados durante la disección axilar se distribuyó de la siguiente manera: Menos de 10 ganglios disecados: 23 casos (21,10%), 10 o más ganglios disecados: 77 casos (70,64%), cantidad de ganglios disecados no identificada: 2 casos (1,83%), disección axilar no reportada: 4 casos (3,66%) (Tabla 9).

Reporte de anatomía patológica en la disección axilar: 58 casos con presencia de enfermedad metastásica axilar (53,21%), distribuidos de la siguiente manera: n1 (1 a 3 ganglios) 21 casos (19,26%), n2 (4 a 9 ganglios) 10 casos (9,17%), n3 (más de 10 ganglios) 10 casos (9,17%), n1mi (micrometastasis) 1 caso (0,91%), no identificable 1 caso (0,91%), no reportado 8 casos (7,33%) (Tabla 10).

SLP ajustada al status axilar: n0 Mediana SLP 36,15 (9,63-138 meses) (tasa SLP 43,1%), n1: mediana SLP 36,57 (11,87-96,33 meses) (tasa SLP 57,14%), n2: mediana 21,28 (8,6-65 meses) (tasa SLP 20%), n3: mediana 13,52 (2,57-51,7 meses). (Tasa SLP 10%), n1mi: SLP 0% a 48 meses (1 solo paciente) (gráfico 10) El cálculo de chi cuadrado es 104.4923. El valor de p es < 0.00001 . La asociación entre ganglios positivos y SLP es significativa estadísticamente.

Estatus Axilar

Tabla 8

Técnica de ganglio centinela en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015

GANGLIO CENTINELA	N	%
NO	95	87,15596
SI	9	8,256881
NO REPORTADO	5	4,587156
TOTAL	109	100

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Tabla 9

**Distribución según el número de ganglios disecados en pacientes con CMTN.
Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015**

GANGLIOS DISECADOS	N	%
MENOS DE 10	23	21,10092
MAS DE 10	77	70,6422
NO IDENTIFICABLES	2	1,834862
NO REPORTADOS	4	3,669725
TOTAL	106	97,24771

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Tabla 10

**Distribución según el número ganglios metastásicos en pacientes con CMTN.
Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015**

GANGLIOS POSITIVOS	N	%
0	58	53,21101
N1 (MAS DE 1 MENOS DE 3)	21	19,26606
N2 (MAS DE 4 MENOS DE 9)	10	9,174312
N3 (MAS DE 10)	10	9,174312
N1Mi (MICROMETASTASIS)	1	0,917431
NO IDENTIFICABLE	1	0,917431
NO REPORTADO	8	7,33945
TOTAL	109	100

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Se reportó **invasión vascular** en 27 casos (24,77%), ausencia de la misma 53 casos (48,62%) y no hubo reporte de tal hallazgo en 29 casos (26,60%) (Tabla 11).

SLP ajustada a invasión vascular: Ausente: mediana de SLP 34,5 (6,5-131,6 meses) (tasa 39,62%), Presente: mediana SLP 19,37 (2,57-124,3 meses). (Tasa 29,62%) (Gráfico 11) El cálculo de chi cuadrado es 2.351. El valor de p es .671503.

Tabla 11

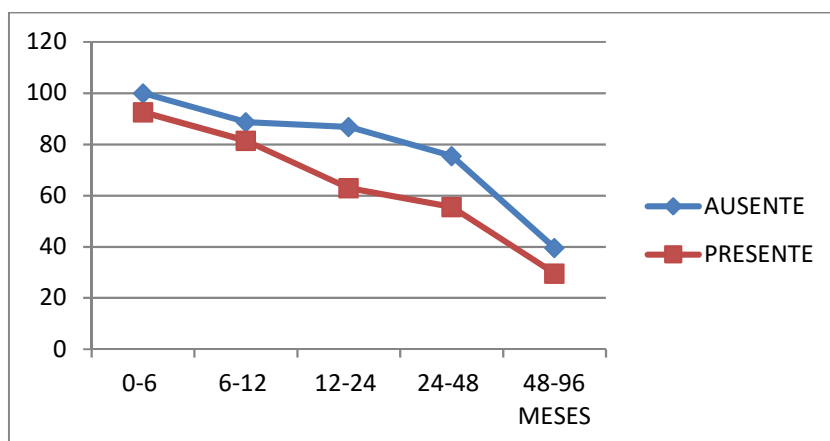
Distribución Según invasión vascular en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015

INVASION VASCULAR	N	%
PRESENTE	27	24,77064
AUSENTE	53	48,62385
NO REPORTADO	29	26,6055
TOTAL	109	100

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Gráfico 9

SLP ajustada a invasión vascular en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015



El cálculo de chi cuadrado es 2.351. El valor de p es .671503

La Invasión Linfática fue reportada presente en 44 casos (40,36%), ausente en 38 casos (34,86%) y no reportada en 27 casos (24,77%) (Tabla 12).

SLP ajustada a Invasión Linfática: Presente: mediana SLR 22,6 (2,57-131) (tasa 40,9%); ausente: mediana SLP 36,6 (9,6-118) (tasa 31,57%) (Gráfico 12) El cálculo de chi cuadrado es 2.3784. El valor de p es .666543.

Tabla 12

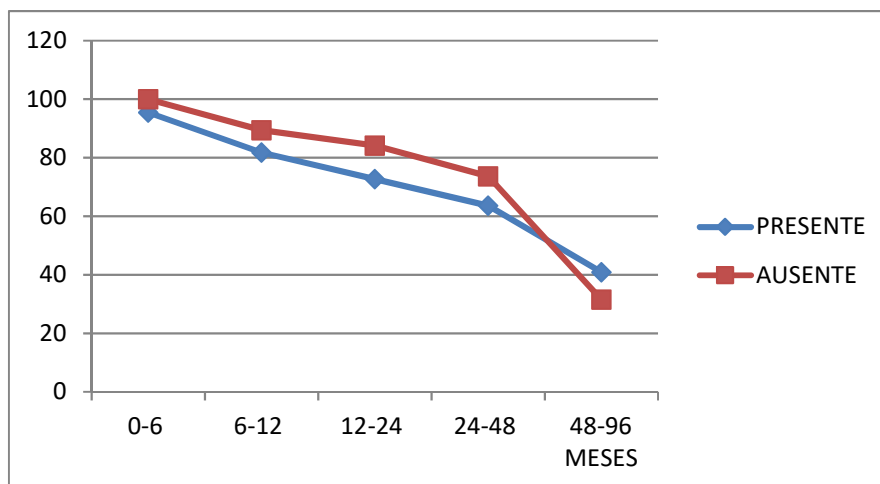
Distribución según invasión linfática en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015

INVASION LINFATICA	N	%
PRESENTE	44	40,36697
AUSENTE	38	34,86239
NO REPORTADO	27	24,77064
TOTAL	109	100

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Gráfico 10

SLP ajustada a invasión linfática en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015



El cálculo de chi cuadrado es 2.3784. El valor de p es .666543

En relación al **Componente Intraductal** se obtuvieron los siguientes resultados: Presente: 20 casos (18,34%), ausente: 36 casos (33,02%), no reportado 53 casos (48,62%) (Tabla 13).

SLP ajustada a componente intraductal: Presente: mediana de SLP 21,9 (6,5-131meses) (tasa: 30,55%), Ausente: mediana de SLP 26,78% (2,57-124meses). (Tasa 35%) (Gráfico 13). El cálculo de chi cuadrado es 0.9029. El valor de p es .924141.

Tabla 13

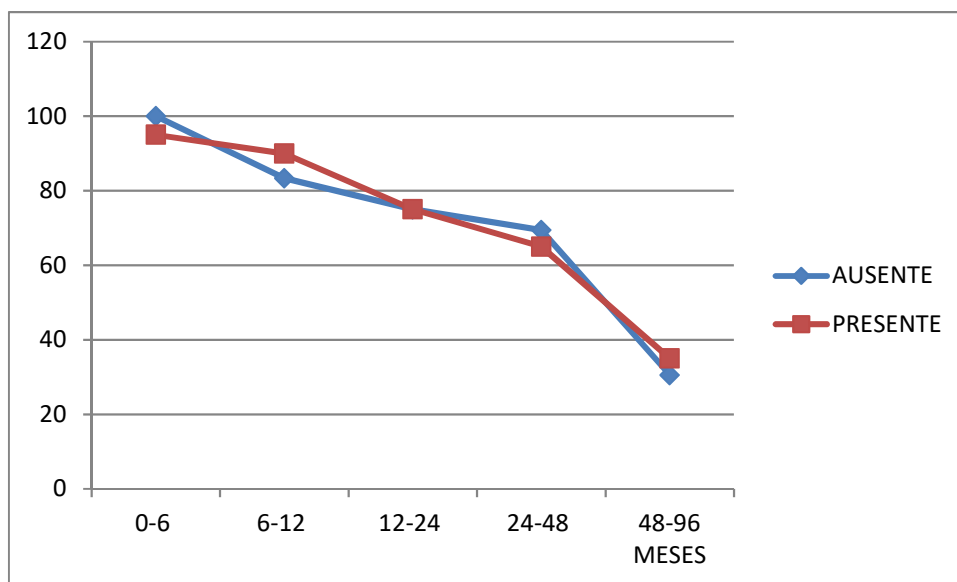
Distribución según la presencia de componente intraductal en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015

COMPONENTE INTRADUCTAL	N	%
PRESENTE	20	18,34862
AUSENTE	36	33,02752
NO REPORTADO	53	48,62385
TOTAL	109	100

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Gráfico 11

SLP ajustada a componente intraductal en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015



El cálculo de chi cuadrado es 0.9029. El valor de p es .924141.

Al evaluar los reportes inmunohistoquímicos se obtuvieron los siguientes valores en **KI 67**: menor 20% 32 casos (29,35%), mayor 20% 61 casos (55,96%), no reportado 16 casos (14,67%) (Tabla 14).

SLP ajustada a Ki67: menor a 20%: mediana 37,37 (2,57 -131,65 meses) tasa SLP 34,37%, mayor a 20%: mediana 24,20 (2,63- 138,10meses), tasa SLP 34,42% (Gráfico 14). El cálculo de chi cuadrado es 1.2197. El valor de p es .874852.

Tabla 14

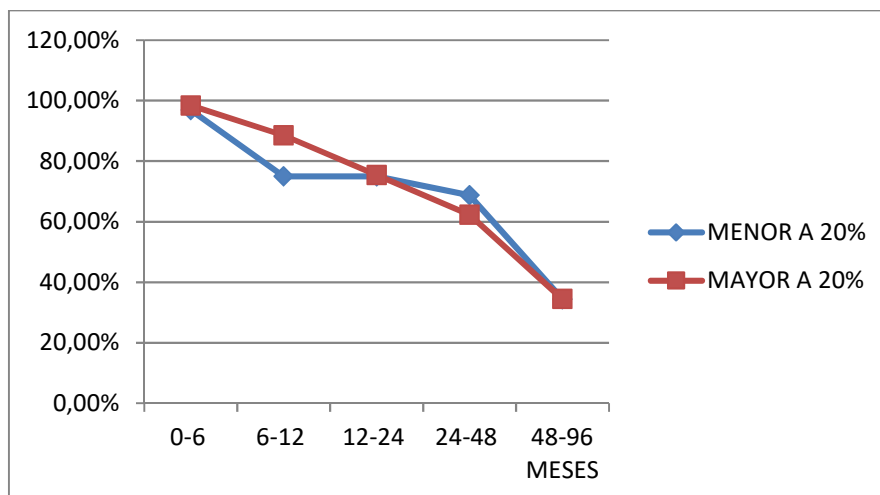
Distribución según la expresión de Ki67 en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015

Ki67	N	%
MENOR 20%	32	29,3578
MAYOR 20%	61	55,9633
NO REPORTADO	16	14,6789
TOTAL	109	100

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

Gráfico 12

SLP según la expresión de Ki67 en pacientes con CMTN. Instituto de Oncología “Miguel Pérez-Carreño. 2005-2015



El cálculo de chi cuadrado es 1.2197. El valor de p es .874852

Fuente: Archivo historias médicas IOMPC

DISCUSION

Obtener una serie grande de pacientes en carcinoma de mama triple negativo para un estudio es difícil para cualquier centro de referencia, ya que estaríamos hablando del 16,59% (en la serie del IOMPC) y entre un 10% y 20 % (de las series extranjeras) con diagnóstico de cáncer de mama que acuden a un servicio de patologías mamarias.

Entre las series más grandes reportadas en la literatura, tenemos la de Adkins y col. del MD Anderson Cancer Center (MDACC) con 1325 y la de Pilewskie M y col del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) con 534 pacientes¹⁵.

Márquez y col, del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IHAULA) Mérida, Venezuela, presentaron su experiencia con 52 pacientes con diagnóstico de CMTN tratadas entre 2004 y 2009¹⁷.

En el presente trabajo se evaluaron 109 pacientes con diagnóstico de CMTN. La sobrevida libre de progresión tuvo una mediana de: 26,87 meses. Para la serie del MD Anderson fue de 24 meses años. El 22% de los pacientes fueron perdidos de vista durante el seguimiento y vale la pena resaltar que en ninguno de los trabajos mostrados reportan en la bibliografía la cantidad de pacientes perdidos de vista^(14,15-17).

En cuanto a recaídas, el grupo de MSKCC tuvo 132 (24,71%) recaídas distribuidas en local 37 casos (6,92%), locorregional 18 casos (3,37%) y a distancia 77 casos (14,41%) En la serie del MD Anderson (MDACC) las recaídas locales se presentaron en 373 casos (28,15 %). En la presente investigación se presentaron recaídas en un 37,61% de los casos, predominado las locorregionales con un 31,7%

El promedio edad en nuestras pacientes fue 50 años $\pm$ 12,09 años, resultando similar a las reportadas en la serie del MSKCC (55,4 años) y MDACC (50 años).

El estadio clínico (EC) TNM al momento del diagnóstico se distribuyó de la siguiente manera: IIIA (26,60%), EC IIIB (22,93%) EC IIA (21,10%), EC IIB (19,26%); lo que demuestra un predominio de los estadios clínicos localmente avanzados. En este sentido, nuestra serie difiere de otras como la de MDACC, donde el estadio clínico más frecuente fue el IA.

En el presente estudio se evidenció que la sobrevida libre de progresión disminuye progresivamente en estadios clínicos avanzados.

En nuestra serie, predominó el grado histológico III, aunque paradójicamente, la SLP fue inferior en las pacientes con grado histológico I.

El subtipo histológico de peor pronóstico resultó ser el carcinosarcoma, seguido del anaplásico, lobulillar y ductal. Datos bastante similares fueron reportados por Adkins y Zaharia ^(17,18)

CONCLUSION

El CMTN constituye un tipo molecular frecuente en nuestro medio, asociado a factores clínico patológicos de mal pronóstico, diagnosticado en fases localmente avanzadas de la enfermedad y asociado a una alta tasa de recaídas locales y a distancia.

RECOMENDACIONES:

- Darle continuidad a la presente investigación, en el sentido de conocer otras variables relevantes en la evolución de estas pacientes. (mortalidad, sobrevida global).
- Desarrollar nuevos estudios que permitan evaluar el comportamiento de los subgrupos del CMTN

BIBLIOGRAFIA

1. Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z. Cancer Hallmarks. Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. *Journal of Cancer* 2016; 7(10): 1281-1294. doi: 10.7150/jca.13141.
2. Rodríguez M, La Cruz J, Márquez M, López F, l Borges R, Delgado J M. Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama con sobre-expresión del her-2/neu. *Rev Venez Oncol* 2014;26(3):175-186.
3. Ministerio del Poder Popular para la Salud “MPPS”. Dirección de Oncología y Epidemiología. 2013. Disponible en: URL: www.mpps.gob.ve
4. Laviña R, Stefani E. Epidemiología del cáncer de mama. En: Hernández G, Bernardello E, Pinotti J, editores. *Cáncer de mama*, McGraw- Hill Interamericana de Venezuela; Caracas 1998.p.1-11.
5. Cheang M, Chia S, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101: 736-50.
6. Ramírez A, Bianchi G, Carcinoma de la mama triple negativo aspectos morfológicos y expresión de ck 5/6. *Rev Venez Oncol* 2011;23(1):2-13.
7. Perou C, Sorlie T, Eisen M. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406: 747- 52.
8. Sorlie T, Perou C, Tibshirani R. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci US A* 2001;98:10869-74.
9. Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification. *N Engl J Med* 2006; 354:2463-72.
10. Van't Veer L, Dai H, van de Vijver M, Yudong, Hart A, Mao M. Gene expressions profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415:530-36.
11. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2009; 360: 790-800.
12. Weigelt B, Baehner F, Reis-Filho J. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *The Journal of pathology*. 2010; 220: 263-80.
13. Plasilova M, Hayse B, Killelea B, Horowitz N, Chagpar A, Lannin D, Features of triple-negative breast cancer Analysis of 38,813 cases from the national cancer database, *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(35)

14. Adkins F, Gonzalez A, Lei X, Hernandez L, Mittendorf E, Litton J, Wagner J, Hunt K, Woodward W, Meric Bernstam F. Triple Negative Breast Cancer is not a contraindication for breast conservation, *Ann Surg Oncol* (2011) 18:3164–3173.
15. Pilewskie M, Ho A, Orell Emily, Stempel M, Chen Y, Eaton A, Patil S, and Morrow M. Effect of Margin Width on Local Recurrence in Triple Negative Breast Cancer Patients Treated with Breast-Conserving Therapy, *Ann Surg Oncol*. 2014 April ; 21(4): 1209–1214
16. Sampieri R, Fernández C, Baptista P. Definición del tipo de investigación a realizar, *Metodología de la Investigación*, segunda edición McGraw-Hill Mexico, 1998 (pág 57-72).
17. Márquez M, Lacruz J, López F, Borges R. Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2012;72(3):152-160. *Rev Venez Oncol* 2012;24(2):98-106.
18. Le Du F, Eckhardt B, Lim B, Litton J, Moulder S, Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo A, Naoto T. Ueno Is the future of personalized therapy in triple-negative breast cancer based on molecular subtype?. *Oncotarget*, 2015; 6(15):12890-908.
19. Desmedt C, Sotiriou C, Piccart-Gebhart MJ. Development and validation of gene expression profile signatures in early-stage breast cancer. *Cancer investigation*. 2009; 27: 1-10.
20. Iwamoto T, Pusztai L. Predicting prognosis of breast cancer with gene signatures: are we lost in a sea of data? *Genome medicine*. 2010; 2: 81.
21. Reis-Filho J, Weigelt B, Fumagalli D, Sotiriou C. Molecular profiling: moving away from tumor philately. *Science translational medicine*. 2010; 2: 47ps3.
22. Blows F, Driver K, Schmidt M, Broeks A, Van Leeuwen F, Wesseling J. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*. 2010; 7: e1000279.
23. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast Cancer Classification According to Immunohistochemistry Markers: Subtypes and Association With Clinicopathologic Variables in a Peruvian Hospital Database. *Clinical breast cancer*. 2010; 10: 294-300.
24. Collignon J, Lousberg L, Schroeder H, Jerusalem G, Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2016;8.

25. Ahmed H, Ahmed H, Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Med* 2015;12:106-116.
26. Zeichner et al. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2016;10 25–36.
27. Hernández D, Borges R, Márquez G, Betancourt L. Factores de riesgo conocidos para cáncer de mama. *Rev venez oncol* 2010; 22 (1):16-31.
28. Uribe J y col. Clasificación Molecular del Cáncer de Mama y su correlación clínica. *Rev Venez Oncol* 2010;22(2) : 109-116.
29. Carey L, Dees C, Sawyer L, Gatti L, Moore D, Collichio F, Ollila D, Sartor C, Graham M, Perou C. The Triple Negative Paradox: Primary Tumor Chemosensitivity of Breast Cancer Subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;2329 13(8).
30. Saade M. Cáncer de mama triple negativo Características clínicas y moleculares. *Gac Méd Caracas* 2011;119(3):213-218
31. Aguilar D, Carmona P, Saldivia F, Prince J, Ramos S, Gutiérrez N, Gadea C. Carcinoma de mama triple negativo experiencia en instituto de oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. *Rev venez Oncol*. 2011;23(4).
32. Lehmann B, Bauer J, Chen X. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750–2767.
33. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron J, Nobel A. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:8418-23.
34. McCafferty M, Healy N, Kerin M. Breast cancer subtypes and molecular biomarkers. *Diagnostic Histopathology* 2009; 15(10):485-9.
35. Ring A, Smith I, Ashley S, Fulford L, Lakhani S. Estrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 91:2012-7.
36. Rouzier R, Perou C, Symmans W, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K et al. Breast molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5678-85.
37. Foulkes W, Stefansson I, Chappuis P, Begin L, Goffin J, Wong N. Germ line BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(19):1482-5.

38. Parker J, Mullins M, Cheang M, Leung S, Voduc D, Vickery T. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1160-7.
39. Zaharia M, Gómez, Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013; 30(4):649-56
40. Bayoumi Y, AbdelSamie A, Abdelsaid A, Radwan A, Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer: effect of type of surgery and adjuvant postoperative radiotherapy, *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2014:6

ANEXOS

Hoja de Recolección de Datos



Servicio de patología mamaria IOMPC Hoja de recolección de datos Factores Pronósticos y Predictivos de Carcinoma de Mama Triple Negativo Autor: Dr. Jose Moro, Tutor Dr. Jose Prince

Nombre y Apellidos: _____ Edad: _____ Nro Historia _____

IDx: _____

Estadio: _____ TNM: (_____) GH: _____, GN: _____, Nmitosis: _____

Comp Intraductal: _____, IV: _____, IL: _____

IHQ nro. _____ Fecha _____ : RE _____ RP _____ Her-2-Neu (- - -) Ki67 _____
%, Otros: _____ Clasificación Molecular: _____

SLP:

Tratamiento Recibido

Qtx Neoadyuvante: _____

Cirugía: _____

QTx Adyuvante: _____

Radioterapia: _____

Hormonoterapia: _____

Recaída/Progresión: _____

Rescate: _____

Examen Físico: _____

Estudios de Extensión:

Mamografía/DBT: _____

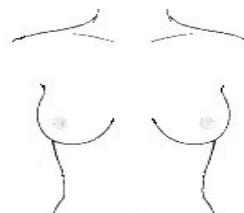
Ultrasonido Mamario: _____

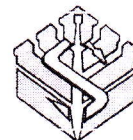
Citología Paaf: _____ GGO: _____

Biopsia: _____ Rx Tórax: _____

Ultrasonido Abdomino-Pelvico: _____

Marcadores Tumorales: _____





ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

EVALUACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICO CLÍNICO PATOLÓGICOS Y SU ASOCIACIÓN CON SOBREVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES TRATADOS POR CARCINOMA DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO MIGUEL PÉREZ CARREÑO ENERO 2005 - DICIEMBRE 2015

Presentado para optar al grado de **Especialista en Cirugía Oncológica** por el (la) aspirante:

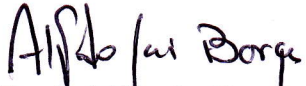
MORO B., JOSE E.
C.I. V – 15259705

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): José Prince C.I. 10626442, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

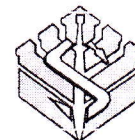
Acta que se expide en valencia, en fecha: **30/03/2017**


Prof. Carlos Gadea
C.I. 12474529
Fecha 30.03.2017


Prof. José Prince (Pdte)
C.I. 10.626.442
Fecha 30/3/2017


Prof. Alfredo Borges
C.I. 8.846.718
Fecha 30-03-2017

TG: 06-17



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

EVALUACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICO CLÍNICO PATOLÓGICOS Y SU ASOCIACIÓN CON SOBREVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES TRATADOS POR CARCINOMA DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO MIGUEL PÉREZ CARREÑO ENERO 2005 - DICIEMBRE 2015

Presentado para optar al grado de **Especialista en Cirugía Oncológica** por el (la) aspirante:

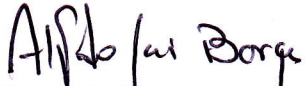
MORO B., JOSE E.
C.I. V – 15259705

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): José Prince C.I. 10626442, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

Acta que se expide en valencia, en fecha: **30/03/2017**


Prof. Carlos Gadea
C.I. 12474529
Fecha 30.03.2017


Prof. José Prince (Pdte)
C.I. 10.626.442
Fecha 30/3/2017


Prof. Alfredo Borges
C.I. 8.846.718
Fecha 30-03-2017