

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“CORRELACIÓN CLÍNICA, IMAGENOLÓGICA, HISTOPATOLÓGICA Y
MOLECULAR DE CÁNCER DE MAMA EN UNEME-DEDICAM EN EL
PERIODO COMPRENDIDO DE JULIO DEL 2019 A JULIO DEL 2020”**

**INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:
M.C. LINDA MARGARITA MEDINA VENEGAS**

**DIRECTORA DE TESIS:
M. E. EN G.O MARTHA AGUIRRE AYALA**

**CO-DIRECTOR DE TESIS:
M. E. EN G.O. ROBERTO CAMACHO BEIZA**

**TUTOR:
M. E. EN A.P. DAVID EDUARDO AGUIRRE QUEZADA**

**REVISORES:
M.E. EN G.O. VICTOR MANUEL ELIZALDE VALDES
M.E. EN G.O. FERNANDO RIO DE LA LOZA JIMENEZ
M.E. EN G.O. CINTHYA MORALES DE AVILA
M.E. EN G.O. MAURICIO MANCILLA CASTELAN**

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2021



TÍTULO:

“CORRELACIÓN CLÍNICA, IMAGENOLÓGICA, HISTOPATOLÓGICA Y MOLECULAR DE CÁNCER DE MAMA EN UNEME-DEDICAM EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE JULIO DEL 2019 A JULIO DEL 2020”

ÍNDICE

1.	RESUMEN	1
2.	ABSTRACT	2
3.	MARCO TEÓRICO.	3
3.1	Antecedentes.	3
3.2	Epidemiología.	3
3.3	Embriología.	6
3.4	Anatomía.	7
3.5	Histología.	11
3.6	Factores de Riesgo.	12
3.6.1	Antecedentes familiares.	14
3.6.2	Genéticos.	14
3.6.3	Tabaquismo.	16
3.6.4	Tratamiento Hormonal.	16
3.7	Tratamiento.	17
3.7.1	Los métodos terapéuticos actuales para el cáncer de mama son:	18
3.7.2	Tratamiento en relación al tipo de tumor.	19
3.8	Medidas protectoras.	25
3.9	Clasificación histológica de cáncer de mama.	27
3.9.1	Clasificación histológica según Organización Mundial de la Salud.	27
3.9.2	Clasificación de cáncer de mama TNM:	28
3.9.3	Estatificación de cáncer de mama TNM (23).	29
3.9.4	Estatificación del American Joint Committe on Cancer. Clasificación celular. (7)	30
3.10	Manifestaciones clínicas.	30
3.11	Estudios de Tamizaje.	32
3.11.1	Técnicas de autoexploración.	33
3.11.2	Exploración mamaria Clínica:	35
3.12	Mastografía.	36
3.12.1	Semiología de la Mastografía.	37
3.12.2	Mastografía con tomo síntesis o tridimensional (3D).	42
3.12.3	Sistema BIRADS.	43
3.12.4	Ultrasonido mamario (US).	44
3.12.5	Resonancia Magnética (RM).	47
3.12.6	Semiología de la Resonancia Magnética (33).	48
3.12.7	Tomografía por emisión de positrones (PET).	49
1.10	Indicación de biopsia.	50
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	56
5.	JUSTIFICACIÓN	59
6.	HIPÓTESIS.	61
6.1	Hipótesis nula.	¡Error! Marcador no definido.
6.2	Hipótesis alterna.	¡Error! Marcador no definido.
7.	OBJETIVOS.	62

7.1	Objetivo general.	62
7.2	Objetivos específicos.	62
8.	MATERIAL Y MÉTODO.	63
8.1	Diseño de estudio.	63
8.2	Operalización de Variables.	63
8.3	Universo de trabajo y muestra.	65
8.4	Instrumento de investigación	65
8.5	<i>Desarrollo del proyecto</i>	65
8.6	Límite de tiempo y espacio	65
8.7	Cronograma de actividades	66
8.8	Diseño de análisis estadístico.	67
9.	ASPECTOS ÉTICOS	68
10.	RESULTADOS.	70
11.	DISCUSIÓN	83
12.	CONCLUSIONES.	86
13.	Bibliografía.	87

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES, TABLAS Y GRÁFICAS.

Ilustración 1.	Disco embrionario bilaminar.	6
Ilustración 2.	Reborde mamario y líneas lácteas.	7
Ilustración 3.	Anatomía de la mama. y esquema sagital.	8
Ilustración 4.	Anatomía de la mama.	9
Ilustración 5.	Relaciones anatómicas de mamá en su conjunto con el plano subyacente. 1. Deltoides, 2. Pectoral mayor, 3. Serrato mayor, 4 Oblicuo externo, 5. Recto abdominal.	9
Ilustración 6.	Vascularización arterial de la mama. 1. Arteria subclavia, 2. Arteria torácica superior, 3. Arteria acromio torácica, 4. Arteria mamaria externa, 5. Arteria torácica lateral, 6. Ramas intercostales, perforantes, 7. Perforantes intercostales medias, 8. Perforantes de la arteria mamaria interna.	10
Ilustración 7.	Drenaje Linfático.	11
Ilustración 8.	Glándula mamaria en reposo.	11
Ilustración 9.	Incidencia y mortalidad del cáncer de dmama de distintos grupos étnicos.	27
Ilustración 10.	Carcinoma ductal in situ. (6)	30

Ilustración 11. Hallazgos histopatológicos en una serie de mujeres que solicitaron evaluación por masas en la mama. (6)	31
Ilustración 12. Localización del cáncer de mama.	32
Ilustración 13. Síntomas de la enfermedad mamaria y presentaciones de cáncer de mama.	33
Ilustración 14. Distribución de los tumores cancerosos de mama e incidencia en mujeres de 40 años en los Estados Unidos de 1975-2012.	36
Tabla 1. Mutaciones << monogénicas >> más frecuentes asociadas a la susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama.	14
Tabla 2. Esquema de quimioterapia en tratamiento de cáncer de mama.	21
Tabla 3. Localizaciones metastásicas iniciales. Los porcentajes varían en función de las series publicadas.	22
Tabla 4. Lesiones epiteliales de la mama y riesgo de desarrollar carcinoma invasivo.	27
Tabla 5. Composición tisular en mamografía.	37
Tabla 6. Descripción semiológica de los nódulos en mamografía.	38
Tabla 7. Descripción semiológica de las microcalcificaciones en mamografía.	39
Tabla 8. Características generales de la población del Instituto Materno Infantil del Estado de México.	70
Tabla 9. Presencia de factores de riesgo en la población del Instituto Materno Infantil del Estado de México.	71
Tabla 10. Comparación de los factores de riesgo de acuerdo con el tipo de cáncer de mama en el Instituto Materno Infantil del Estado de México.	75
Tabla 11. Comparación de los factores de riesgo de acuerdo con el diagnóstico molecular en pacientes con cáncer de mama del Instituto Materno Infantil del Estado de México.	79
Tabla 12. Correlación del tamaño de mastografía con edad, número de embarazos, menarca, menopausia e índice de masa corporal Fuente: expedientes clínicos del Instituto Materno Infantil del Estado de México.	82

Gráfico 1. Frecuencia de tipos de cáncer de mama en la población del Instituto materno infantil del Estado de México.	72
--	----

1. RESUMEN

ANTECEDENTES: El cáncer de mama es el más común entre las mujeres, representa el 27% de los nuevos casos y el 16% de las muertes por cáncer. Se estima que en 2030 incremente el número de los nuevos casos a 572,000, y el número de muertes incremente a 130,000.

OBJETIVO: Correlacionar los datos clínicos, de imagenología, histopatológicos y moleculares con cáncer de mama, en UNEME-DEDICAM TOLUCA durante el periodo de julio 2019 a julio 2020.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio observacional, prospectivo, analítico y transversal. Se incluyó a todas las pacientes que acudieran para la detección de cáncer de mama durante 1 año exclusivamente en UNEME-DEDICAM, que contaran con biopsia con resultado histopatológico positivo e inmunohistoquímico.

RESULTADOS: La presente investigación incluyó un total de 131 pacientes con cáncer de mama, la edad promedio fue de 54 años, el 79% se dedican exclusivamente a actividades relacionadas con el hogar. Las pacientes con carcinoma poco diferenciado eran más jóvenes en comparación con las pacientes con carcinoma moderadamente diferenciado y con otros tipos de cáncer (49 ± 12 vs 56 ± 14 y 56 ± 11 años, $p < 0.05$). Se observó un mayor número de casos que el carcinoma canicular infiltrante moderadamente diferenciado en comparación con el grupo el con carcinoma canicular infiltrante poco diferenciado y con otros tipos de cáncer al evaluar las siguientes variables: menopausia (58% vs 26% y 16% , $p < 0.05$), sobrepeso u obesidad (54% vs 37% y 11% , $p < 0.05$), tabaquismo (67% vs 20% y 30% , $p < 0.05$), alcoholismo (60% vs 24% y 16% , $p < 0.05$), antecedentes familiares (60% vs 24% y 3% , $p < 0.05$) y lactancia (57% vs 28% y 15% , $p < 0.05$); en este estudio el tiempo de lactancia no fue significativo. En las mujeres con diagnóstico Luminal A (RE+RP+HER2-) vs Mixto (RE+RP+HER2+) y otros tipos de diagnóstico se observó mayor porcentaje inicio de menopausia (41% vs 32% y 27% , $p < 0.05$), sobrepeso u obesidad (40% vs 33% y 27% , $p < 0.05$), uso de anticonceptivos orales (57% vs 14% y 29% , $p < 0.05$) y lactancia (42% vs 26% y 32% , $p < 0.05$), respectivamente.

CONCLUSIONES: Las pacientes con cáncer poco diferenciado eran más jóvenes, además se encontró un mayor densidad en comparación con las pacientes de cáncer poco diferenciado. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el carcinoma canicular infiltrante moderadamente diferenciado vs el poco diferenciado y otros diagnósticos tales como menopausia, sobrepeso u obesidad, tabaquismo, alcoholismo, lactancia y antecedentes heredo familiares.

2. ABSTRACT

BACKGROUND: Breast cancer is the most common among women, accounting to 27% of new cases and 16% of deaths from cancer. It is estimated that in 2030 the number of new cases will increase to 572,000, and the number of deaths will increase to 130,000.

OBJECTIVE: To correlate clinical, imaging, histopathological and molecular data with breast cancer, in UNEME-DEDICAM TOLUCA during the period from July 2019 to July 2020.

MATERIAL AND METHODS: It is an observational, prospective, analytical and cross-sectional study. All patients who came for the detection of breast cancer for 1 year exclusively at UNEME-DEDICAM, who had a biopsy with a positive histopathological and immunohistochemical result, were included.

RESULTS: The present investigation included a total of 131 patients with breast cancer, the average age was 54 years, 79% dedicated exclusively to activities related to the home. Patients with poorly differentiated carcinoma were younger compared to patients with moderately differentiated carcinoma and other types of cancer (49 ± 12 vs 56 ± 14 and 56 ± 11 years, $p < 0.05$). A greater number of cases than moderately differentiated infiltrating canicular carcinoma compared to the group with poorly differentiated infiltrating canicular carcinoma and other types of cancer when evaluating the following variables: menopause (58% vs 26% and 16%, $p < 0.05$), overweight or obesity (54% vs 37% and 11%, $p < 0.05$), smoking (67% vs 20% and 30%, $p < 0.05$), alcoholism (60% vs 24% and 16%, $p < 0.05$), family history (60% vs 24% and 3%, $p < 0.05$) and lactation (57% vs 28% and 15%, $p < 0.05$); in this study, breastfeeding time was not significant. In women with a diagnosis of Luminal A (RE + RP + HER2-) vs Mixto (RE + RP + HER2 +) and other types of diagnosis, a higher percentage of menopausal initiation (41% vs 32% and 27%, $p < 0.05$), overweight or obesity (40%) was observed vs 33% and 27%, $p < 0.05$), use of oral contraceptives (57% vs 14% and 29%, $p < 0.05$) and breastfeeding (42% vs 26% and 32%, $p < 0.05$), respectively.

CONCLUSIONS: Patients with poorly differentiated cancer were younger, and a higher density was found compared to patients with poorly differentiated cancer. Statistically significant differences were observed between moderately differentiated versus poorly differentiated infiltrating canicular carcinoma and other diagnoses such as menopause, overweight or obesity, smoking, alcoholism, breastfeeding, and inherited family history.

3. MARCO TEÓRICO.

El cáncer es un trastorno caracterizado por la alteración del equilibrio entre la proliferación y los mecanismos normales de muerte celular. Diversos mecanismos como los genéticos y bioquímicos conducen a la aparición de un tumor, proceso conocido como carcinogénesis u oncogénesis. (1)

3.1 Antecedentes.

Hipócrates 400 años a.C. habla de los Karquinos, en donde relaciona el cáncer de mama con el cese de la menstruación, analizando un caso de una mujer con cáncer de mama y hemorragia por pezón, que murió cuando dicha hemorragia cesó. (2)

Galeno describió el cáncer de mama como una hinchazón con dilatación venosa con forma de las patas de un cangrejo. (2) En 1927, Klein Schmidt describe a la mamografía como método diagnóstico, pero no fue aceptado. Y en 1960, Warren demostró que las lesiones neoplásicas no palpables de mama podrían ser detectadas mediante la mamografía. (2)

3.2 Epidemiología.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. (3) En el año 2000 se notificaron en el mundo poco más de 19 millones de casos nuevos de cáncer y alrededor de 12 millones de muertes por esa causa. En las mujeres, 29.2% de los casos se adjudicó a cáncer de mama (11.7%), cérvix uterino (5.2%), colon/recto (5.0%), pulmón (3.8%) y estómago (3.5%). (3)

En las mujeres mexicanas, a partir del año 2006, el cáncer de mama se convirtió en la primera causa de muerte por cáncer. En el año 2018 ocurrieron 6,884 decesos atribuibles al cáncer de mama, representando el 8% del total de

defunciones. (4) Lo que significa que el último año murieron 14 mujeres cada día. La tasa de mortalidad aumenta con la edad. (3)

En el 2009, los datos muestran que de 40 a 49 años la mortandad fue de 14.9 por 100 mil; de 50 a 59 años de 29.1, 60 a 69 de 37.0 y en las mujeres de 70 y más años de edad la mortalidad fue de 53.1 por 100 mil. (5)

Figura 1. Tendencia de la mortalidad y números de casos por cáncer de mama en México de 1955-2007 y su proyección en los años 2008-2020.

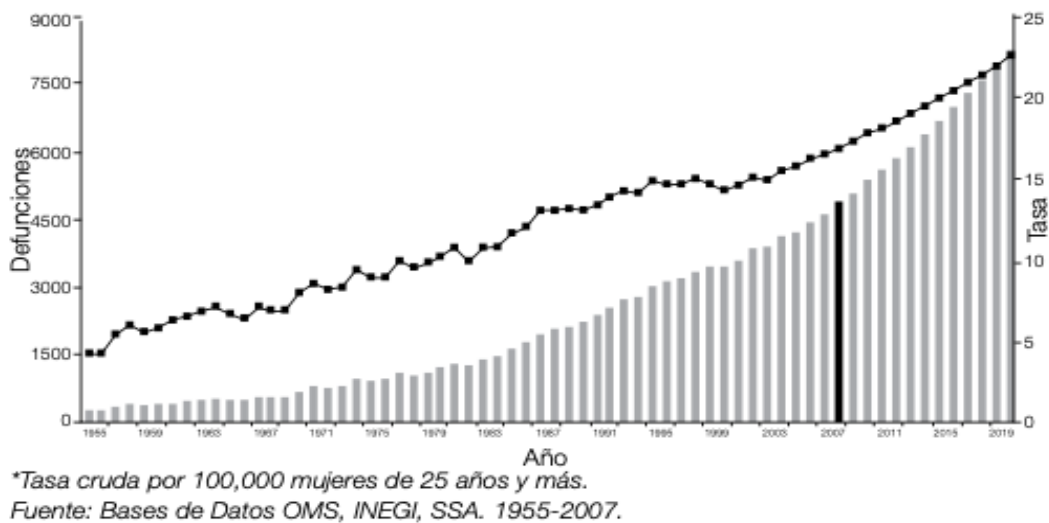
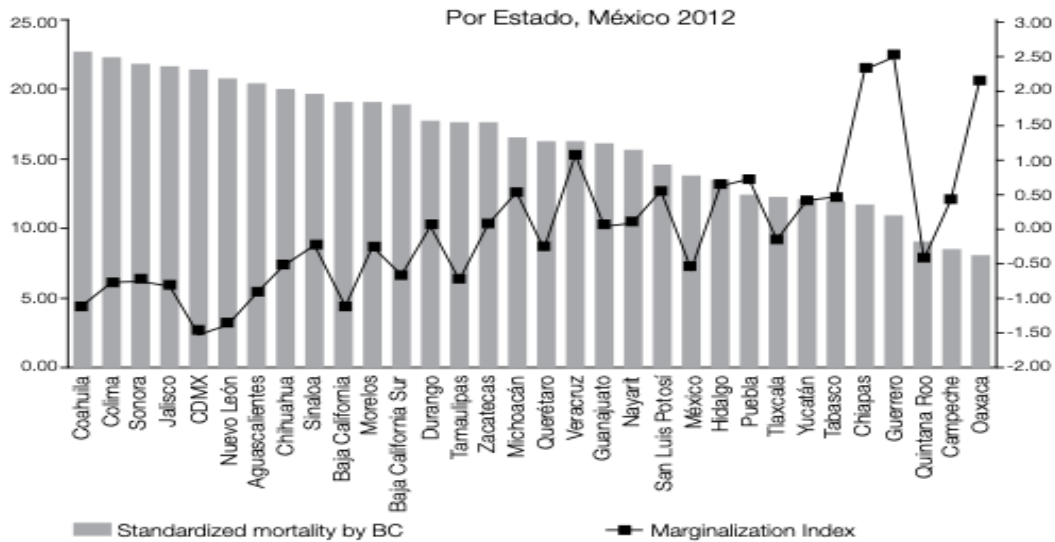


Figura 2. Cáncer de mama. Mortalidad e índice de marginación en mujeres de 25 años o mayores, por Estado Federativo. México 2004-2012.



Fuente: Ventura-Alfaro CE. *Salud Pública de México*. 2016;58(2):194.

El cáncer es un proceso que requiere múltiples alteraciones genéticas durante largos periodos; si a ello se le añade la susceptibilidad a los carcinógenos, la inmunosupresión y la comorbilidad, entonces se explica la tendencia ascendente en el número de casos, que es directamente proporcional a la edad en el desarrollo de esta enfermedad. (6)

Las células normales crecen, se dividen y mueren de manera secuencial. El cáncer se desarrolla cuando una célula escapa al control del crecimiento, proliferación y muerte y, como resultado, se divide y prolifera de manera anormal. Esa célula da lugar a millones de células, también alteradas, que conforman un tumor maligno. (7)

Todos estos cambios provienen de la disfunción de ciertos grupos génicos: oncogenes, genes supresores de tumores y genes de reparación del DNA. Los primeros desempeñan una función esencial en las células normales porque promueven su proliferación, Cuando la estructura o la expresión de los oncogenes se altera, la célula incrementa su tasa de proliferación y transfiere esas características a las células hijas. (1)

Por consiguiente, el proceso de carcinogénesis se puede dividir en:

- Iniciación: cambio permanente y heredable que altera el DNA celular.
- Promoción: proceso reversible en donde se acumulan otras alteraciones genéticas.
- Progresión: cuando las células genéticamente alteradas perpetúan su crecimiento y proliferación, invaden los tejidos adyacentes y metastizan a otras partes del organismo. (7)

3.3 Embriología.

El ectodermo da origen a los sistemas nerviosos central y periférico; a los epitelios sensoriales de los ojos, los oídos y la nariz; a la epidermis y sus apéndices (pelo y uñas); a las **glándulas mamarias**; a la hipófisis; a las glándulas cutáneas, y al esmalte de los dientes. (8)

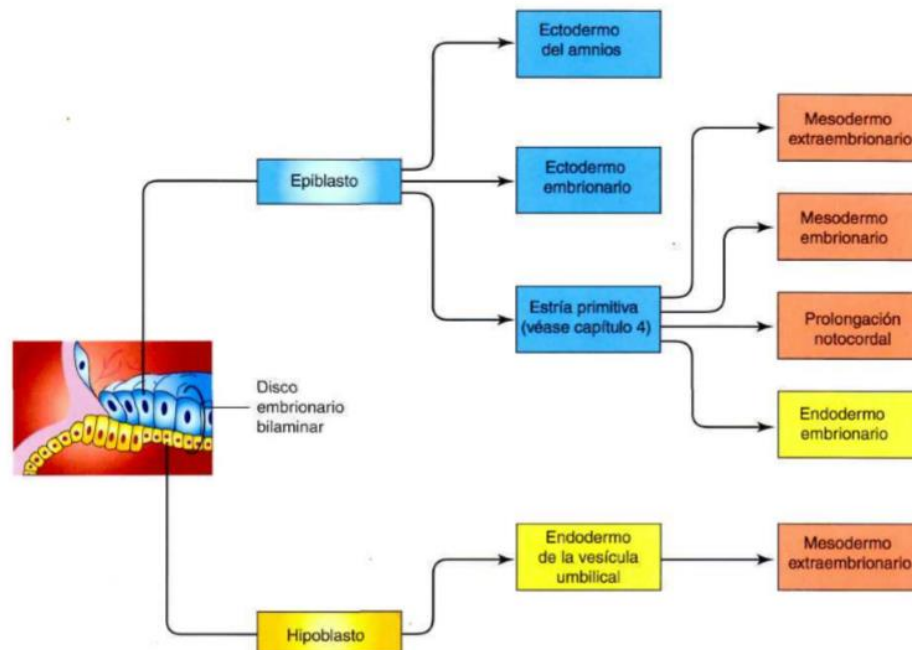


Ilustración 1. Disco embrionario bilaminar.

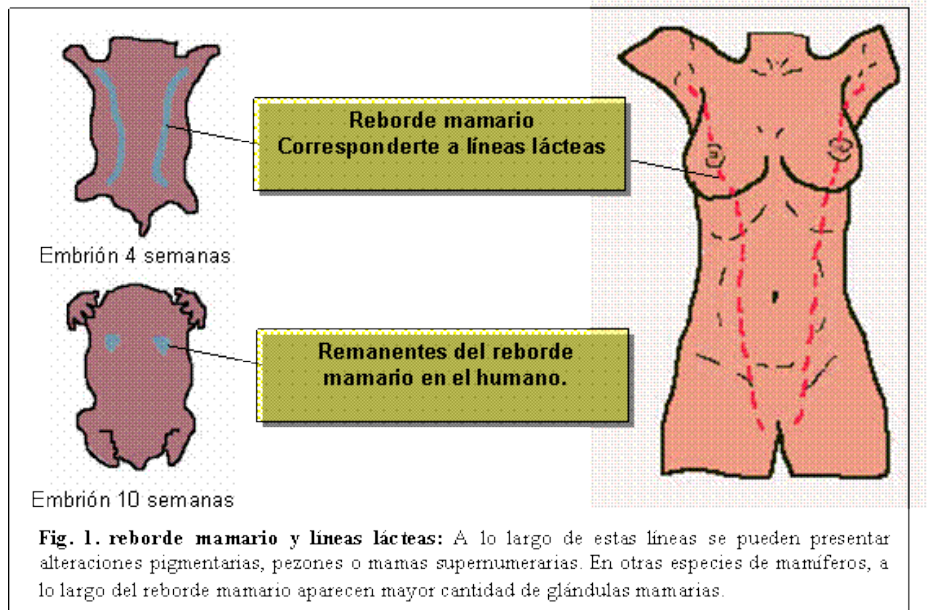


Ilustración 2. Reborde mamario y líneas lácteas.

3.4 Anatomía.

Situación:

- Parte anterior de hemitórax y m. pectoral mayor.
- Borde lateral del esternón extienden entre 3ra y 7ma costilla. (9)
(10)

Dimensiones:

- 10-11 cms altura.
- 12-13 cms ancho.
- 5-6 cms espesor.

Peso:

- Al nacer: 3-6 grs.
- Normalmente: 200 grs.

- Embarazo: 400-600 grs.

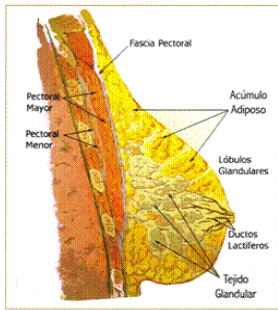


Figura 1a: Anatomía de la mama. Corte sagital en el que se aprecian las diferentes estructuras.

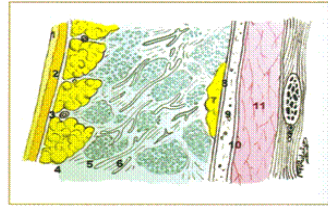


Figura 1b: Autonomía de la mama: Esquema sagital representativo y detallado de las diferentes capas anatómicas de la mama en una sección sagital. 1. epidermis, 2. dermis, 3. fascia superficial, tejido conectivo supraglandular, ligamentos de Cooper y vasos sanguíneos, 4. tejido adiposo supra e interglandular, 5. tejido glandular, 6. conductos mamarios, 7. tejido graso retromamario, 8. fascia profunda, 9. tejido laxo retromamario, 10. fascia pectoral superficial, 11. músculo pectoral

- Lactancia: 600-800 grs

Ilustración 3. Anatomía de la mama y esquema sagital.

Areola:

- 15-25 mm diámetro.
- Glándulas de morgagni (15-20 total).
- Embarazo: tubérculos de Montgomery.

Pezón:

- Mide 10-12 mm diámetro.
- 12 a 20 orificios (desembocadura de los conductos galactóforos).
- Músculo liso.

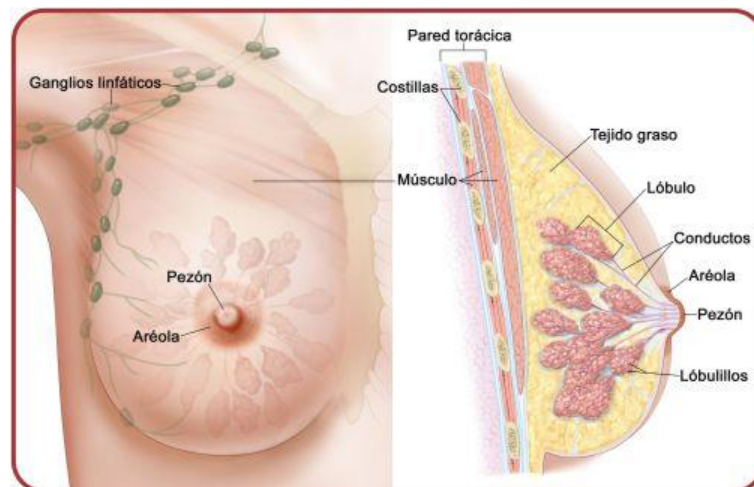


Ilustración 4. Anatomía de la mama.

Tejido Subcutáneo:

- Tabicado por hojas conjuntivas fibrosas.
- Ligamentos suspensorios (Cooper).
- Tejido Conectivo y Tejido Adiposo.

Glándula Mamaria:

- Constituida por 15-20 lóbulos glandulares.
- Cada lóbulo está constituido de la unión de lobulillos (acinos o alveolos) y contienen un conducto galactóforo.

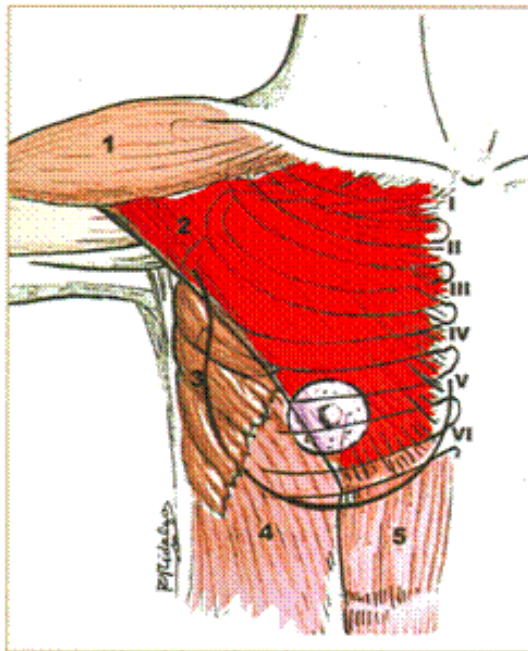


Ilustración 5. Relaciones anatómicas de mamá en su conjunto con el plano subyacente. 1. Deltoides, 2. Pectoral mayor, 3. Serrato mayor, 4. Oblicuo externo, 5. Recto abdominal.

Irrigación:

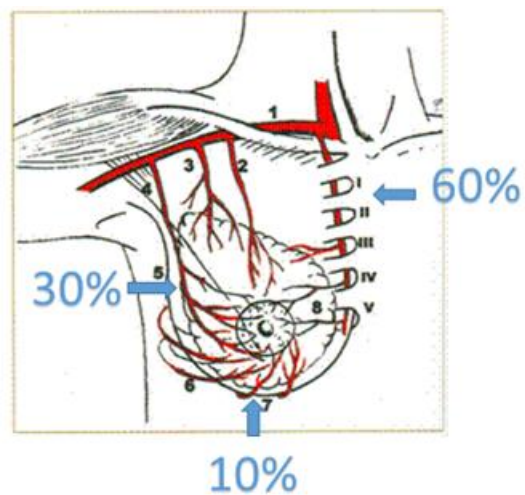


Ilustración 6. Vascularización arterial de la mama. 1. Arteria subclavia, 2. Arteria torácica superior, 3. Arteria acromio torácica, 4. Arteria mamaria externa, 5. Arteria torácica lateral, 6. Ramas intercostales, perforantes, 7. Perforantes intercostales medias, 8. Perforantes de la arteria mamaria interna.

Drenaje linfático:

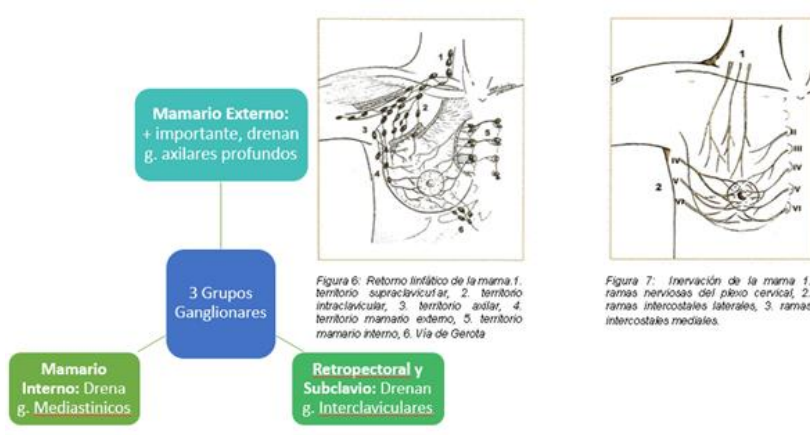


Ilustración 7. Drenaje Linfático.

3.5 Histología.

El desarrollo de la glándula mamaria se inicia cuando hay una estimulación estrogénica y se comienzan a formar glándulas tubulares compuestas. Se caracteriza por la presencia de:

- Abundantes conductos.
- Escasos o nulos alvéolos.
- Un estroma y un parénquima que son diferentes en la mama en reposo y activa (7).

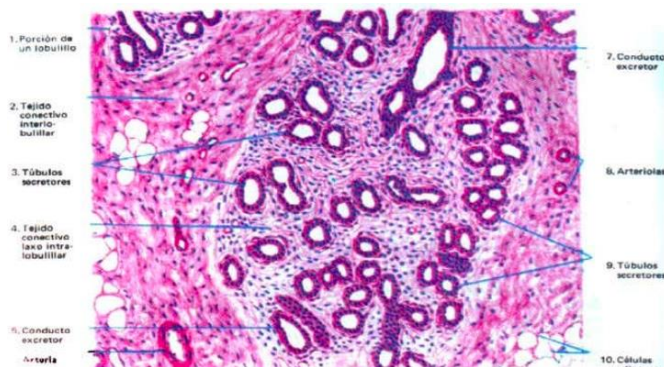


Ilustración 8. Glándula mamaria en reposo.

3.6 Factores de Riesgo.

Al menos 60% de los casos carece de algún factor de riesgo identificable, por lo que, en principio, todas las mujeres se encuentran en riesgo. (3) El cáncer de mama es excepcional en menores de 25 años, sin embargo, aumenta a partir de que la mujer tiene 30 años. (3)

FACTORES DE RIESGO	
<i>Mutaciones en línea germinal</i>	<i>5-10% en mutación de genes supresores</i>
<i>Familiar de 1er grado con cáncer mama</i>	<i>15-20% tiene familiar (madre, hermana, hija).</i>
<i>Raza/ grupo étnico</i>	<i>Blancas no hispanas, mutaciones BRCA 1 Y 2 en judías askenazíes.</i>
<i>Edad</i>	<i>Aumenta con la edad, pico máximo 60-80 años.</i>
<i>Edad menarquia</i>	<i><11 años aumenta el riesgo 20%.</i>
<i>Edad de 1er hijo</i>	<i>>35 años.</i>
<i>Enfermedad mamaria benigna</i>	<i>Hiperplasia atípica o alteraciones proliferativas.</i>
<i>Exposición a estrógenos</i>	<i>Hormonoterapia menopáusica.</i>
<i>Densidad mamaria</i>	<i>Mayor densidad mamaria aumenta de 6-8 veces riesgo.</i>
<i>Exposición a radiación</i>	<i>Radiación de tórax, bomba atómica o accidente nuclear.</i>
<i>Cáncer de mama contralateral o de endometrio</i>	<i>1% desarrolla cáncer contralateral en 1 año.</i>
<i>Dieta</i>	<i>Alcohol.</i>
<i>Obesidad</i>	<i>Obesidad postmenopáusica por síntesis de estrógenos vía periférica.</i>
<i>Ejercicio</i>	<i>Sedentarismo.</i>
<i>Lactancia materna</i>	<i>Frecuencia y duración.</i>
<i>Toxinas ambientales</i>	<i>Pesticidas organofosforados.</i>
<i>Tabaquismo</i>	

Los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama se distinguen en cuatro grandes grupos:

1) Biológicos:

- Raza o grupo étnico.
- Sexo femenino.
- Envejecimiento.
- Familiares de 1er grado con cáncer de mama: madre, hijas o hermanas.
- Antecedente de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, carcinoma lobulillar in situ por biopsia.
- Vida menstrual > 40 años (menarca <12 años, menopausia > 52 años).
- Densidad mamaria.
- Mutación en línea germinal (BRCA1, BRCA2, P53).

2) Iatrogénicos o ambientales:

- Exposición a radiación.

3) De historia reproductiva

- Nuligesta.
- Edad de 1er hijo >30 años.
- Exposición a estrógenos: anticonceptivos orales combinados o terapia hormonal de reemplazo.

4) Estilos de vida:

- Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.
- Obesidad, principalmente en postmenopausia.
- Alcohol consumo >15 gr/día.
- Tabaquismo.

La tasa de incidencia de cáncer de mama aumenta rápidamente a partir de los 30 años, alcanzando su punto máximo alrededor de los 70 años, con una edad media de 63 años al momento del diagnóstico. (11)

3.6.1 Antecedentes familiares.

Las mujeres que tienen su primer hijo antes de los 24 años tienen menos riesgo en su vida para desarrollar cáncer de mama. (12) El cáncer de mama es casi exclusivamente femenino, siendo 100 veces menos frecuente en hombres. (11)

El antecedente de cáncer de mama es un factor de riesgo importante, ya que se calcula que el riesgo relativo en mujeres con uno, dos, tres o más familiares con cáncer de mama es de 1,8, 2,9 y 3,9 respectivamente. (13)

El cáncer de mama en hombres es una enfermedad poco frecuente, sin embargo, si es familiar directo de una mujer con cáncer de mama tiene una exposición de 2.8% veces mayor para ser diagnosticado con esta enfermedad. (11) Hasta el 10% de los casos con cáncer de mama tienen una predisposición genética con un carácter hereditario, por una transmisión mendeliana autosómica dominante con penetrancia elevada (1). Menos de 1 % de los casos se asocia con los síndromes genéticos como: el síndrome de Cowden, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Bloom, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Werne. (14)

3.6.2 Genéticos.

La identificación de mutaciones en línea germinal le da al portador la opción de elegir cirugía para reducir el riesgo: extirpación de ovarios, trompas de Falopio y/o mamas. La mastectomía profiláctica tiene una reducción del 87% del cáncer de mama. (15)

Tabla 1. Mutaciones << monogénicas>> más frecuentes asociadas a la susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama.					
Gen (localización Síndrome)	% de cánceres hereditarios	Riesgo de cáncer de mama a los	Cambios en cáncer de mama	en de	Otros cánceres asociados.

(incidencia)*		70 años.	esporádico.	
BRCA1 (17q21) Cáncer de mama y ovario familiar (1 en 860).	52% (2% de todos los cánceres de mama).	40-90%	Mutaciones infrecuentes.	Ovario, mama en hombres (pero menos que BRCA2), próstata, páncreas, trompas de Falopio.
BRCA2 (13q12-13) Cáncer de mama y Ovario familiar (1 de 740).	32% (1% de todos los cánceres de mama).	30-90%	Mutaciones y pérdida de expresión son infrecuentes.	Ovario, mama en hombres, próstata, páncreas, estómago, melanoma, vesícula biliar, conducto biliar, faringe.
TP53 (17p13.1) Li-Fraumeni (1 de 20.000).	3% (1% de todos los cánceres de mama).	>90%	Mutaciones en el 20%; LOH en el 30—42% más frecuente en los cánceres triplemente negativos.	Sarcoma, leucemia, tumores cerebrales, carcinoma cortical suprarrenal.
CHEK2 (22q12.1) (1 DE 100).	5% (1% de todos los cánceres de mama).	10-20%	Mutaciones en el 5%.	Próstata, glándula tiroidea, riñón, colon.

3.6.3 Tabaquismo.

Al año mueren en el mundo 5 millones de personas a causa del tabaco. Se ha demostrado que la exposición continua al humo del cigarrillo estimula la médula ósea, resultando una acelerada liberación de células maduras e inmaduras a la circulación sanguínea, así mismo, contribuye a la aparición de leucocitosis en los fumadores. (16) Los derivados del tabaco, como el benzopireno, las aminas aromáticas y las nitrosaminas se han relacionado en la carcinogénesis de la mama. (13)

En el 2002, The Lancet hizo un estudio retrospectivo de 700 pacientes con 685 controles. Observó un mayor riesgo en caso de tabaquismo antes de la menopausia, también en los casos en que las mujeres habían comenzado a fumar dentro de los primeros 5 años después de su pubertad (RR: 1,69,) o bien, si consumían tabaco antes de su primer embarazo y entre las mujeres nulíparas que fumaban más de 20 cigarrillos al día (RR: 7,08.) (11)

3.6.4 Tratamiento Hormonal.

Un estudio danés en el 2017, con relación al uso de anticonceptivos orales en 1,8 millones de mujeres de 15-49 años con seguimiento a 10.9 años, arrojó una incidencia de cáncer de mama en 11,517. El aumento del riesgo es en relación con el tiempo de uso, siendo para 1 año 1.09 y 1.38 para más de 10 años. También, los resultados mostraron un mayor riesgo con el uso de DIU (dispositivo intrauterino) de levonorgestrel con un RR: 1,21. (11)

El riesgo de cáncer de mama es mayor en mujeres que hacen uso de anticonceptivos hormonales actuales o recientemente, a comparación de las mujeres que nunca han usado, este riesgo aumenta con períodos prolongados de uso. (15) (17)

Las pacientes con anticonceptivos orales que portan una mutación BRCA1 / 2, tienen un riesgo reducido de cáncer de ovario, proporcional a la duración del uso. No existe evidencia suficiente de que las formulaciones de los anticonceptivos orales aumenten el riesgo de cáncer de mama en las mujeres portadoras. (18)

Una reducción en la densidad mamaria se asocia a un riesgo 65% menor de recurrencia del cáncer. Por lo contrario, al aumentar la densidad mamaria, puede causar una disminución de la sensibilidad mamográfica y un posible aumento del riesgo de cáncer; cada aumento del 1% en la densidad mamaria aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 3%. (19)

3.7 Tratamiento.

Las pacientes en tratamiento secundario al cáncer de mama premenopáusicas a menudo experimentan una disminución en la calidad de vida debido al síndrome vasomotor, una disminución de libido y posible dispareunia. Un metaanálisis demostró una disminución del riesgo de recurrencia del cáncer de mama en mujeres que toman terapia hormonal de remplazo durante un seguimiento medio de 57.1 meses. (15)

En el 2002, se realizó la primera publicación, en donde se muestra que hay una relación entre la terapia hormonal de reemplazo (estrógenos más progestinas) y el riesgo de enfermedad cardiovascular, esta ha sido informada mediante el análisis detallado en Women's Health Initiative (WHI), el mayor ensayo aleatorizado, controlado con placebo que evalúa la Terapia hormonal de reemplazo en mujeres posmenopáusicas. (20) (21)

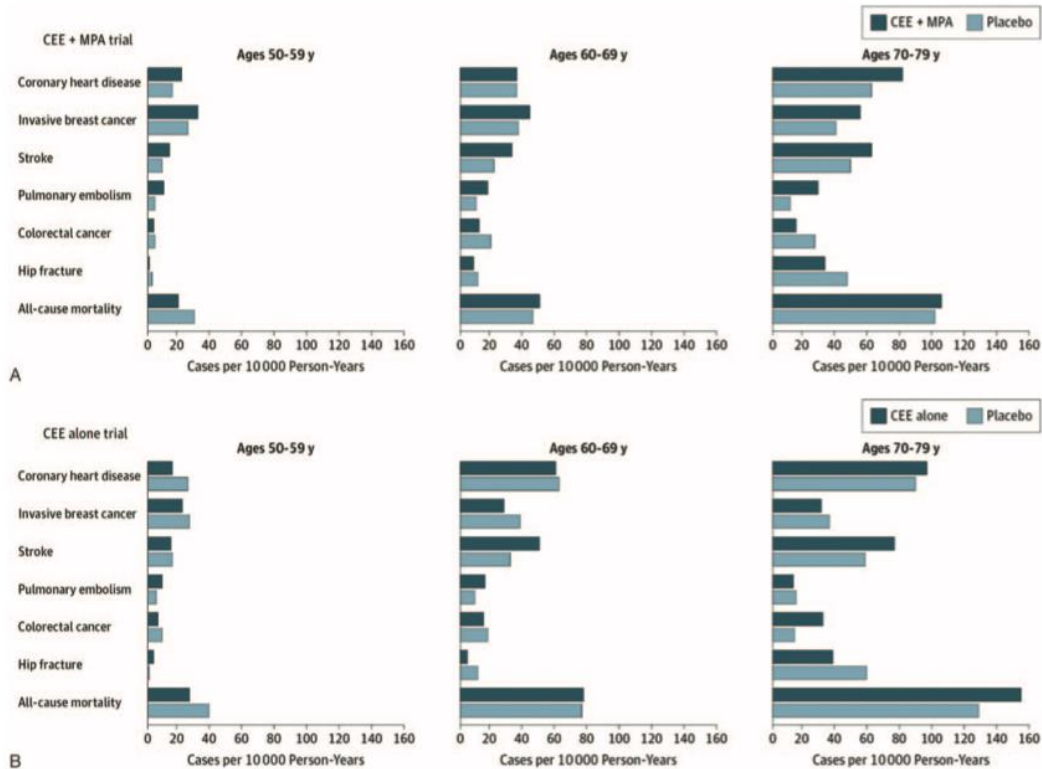


FIG. 1. Absolute risks of health outcomes by 10-year age groups in the Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials during the intervention phase. CEE, conjugated equine estrogens; MPA, medroxyprogesterone acetate. From Manson et al.¹⁴ Reproduced with permission of the American Medical Association ©American Medical Association. All rights reserved.

Existen diferencias potenciales en el riesgo de cáncer de mama con diferentes tipos de estrógenos o progestágenos, así como diferentes formulaciones, dosis, tiempo de inicio, duración de la terapia, y las características del paciente. En comparación con las mujeres que recibieron placebo, las pacientes que recibieron CEE solo en el WHI, mostraron una reducción no significativa en el riesgo de cáncer de mama, por lo contrario, el uso diario de estrógenos equinos conjugados, (CEE 0.625 mg) más acetato de medroxiprogesterona (MPA 2.5 mg) resultó un mayor riesgo de cáncer de mama con 9 casos adicionales de cáncer, por cada 10.000 personas-año de terapia. (20) (19)

3.7.1 Los métodos terapéuticos actuales para el cáncer de mama son:

1. Cirugía.
2. Radioterapia.

3. Quimioterapia.
4. Hormonoterapia.
5. Biológicos. (22)

3.7.2 Tratamiento en relación al tipo de tumor.

- **Carcinoma In situ (estadio 0) ductal/ lobulillar.**

Puede ser de las siguientes maneras:

1. Escisión completa del tumor más radioterapia.
2. Mastectomía con o sin reconstrucción.
3. Escisión completa del tumor más observación clínica.

Los márgenes >10 mm son ampliamente aceptados como negativos.

Los márgenes 1 a 9 mm se asocian a recurrencias bajas.

Si se trata de cáncer lobulillar in situ, se utiliza tamoxifeno por 5 años, en caso de receptores positivos. (23)

- **Ganglio centinela.**

En axila clínicamente negativa (cN0), la biopsia de ganglio centinela (BGC) es el estándar en la estadificación quirúrgica, con el objetivo de conocer el estado histopatológico. (24)

- **Estadio I y II.**

Puede ser 2 procedimientos:

- 1.- Cirugía conservadora, mediante la extirpación tumoral con margen quirúrgico.
- 2.- Mastectomía radical.

* Las pacientes con cirugía conservadora, deben recibir radioterapia pues reduce del 20-25% de probabilidad de recurrencia. (23)

- **Estadio III Enfermedad resecable T3N1M0.**

Puede ser las siguientes opciones:

- 1.- Mastectomía, más quimioterapia adyuvante, más radioterapia.
- 2.- Quimioterapia neoadyuvante para reducir el tamaño tumoral, más cirugía conservadora. (23)

- **Estadio IIIA, IIIB y III C Enfermedad irresecable.**

1. Quimioterapia neoadyuvante.
2. Respuesta a quimioterapia: realizar mastectomía radical.
3. Sin respuesta a quimioterapia: tratamiento sistémico adicional y/o radioterapia preoperatoria.

*Quimioterapia adyuvante: posoperatoria, disminuye recurrencias y muertes.

*Quimioterapia neoadyuvante: Se considera en mujeres con cáncer en estadio IIB a IIIC, mejorando el índice de conservación mamaria. (23)

- **Estadio IV ó recurrente.**

Valorar:

1. Sitios de METS.
2. Receptores estrogénicos.
3. Receptores progestacionales.
4. Her2/neu.
5. Estado funcional de mujer. (23)

Tabla 2. Esquema de quimioterapia en tratamiento de cáncer de mama.

<p>Antraciclinas: Epirubicina (E) 60-90 mg/m² 1 día Intravenosa (IV) ciclos cada 21 días Doxorubicina liposomal pegilada 40-50 mg/m² 1 día IV, ciclos cada 28 días</p> <p>Taxanes: Paclitaxel 175 mg/m² 1 día IV ciclos cada 21 días Doxetacel 60 – 100 mg/m² 1 día, ciclos cada 21 días</p> <p>Antimetabolitos: Capecitabine 1000-1250 mg/m² Vía oral (VO) 2 veces al día, 1-14 días, ciclos cada 21 días Gemcitabine 800-1200 mg/m² IV día 1, 8 y 15, ciclos cada 28 días</p> <p>Otros inhibidores: Vinorelbine 60 mg/m² VO día 1, 8 y 15 ó 80 mg/m² día 1 y 8 semanal</p> <p>Otros fármacos: Ciclofosfamida (C) 500-600 mg/m² IV ciclos cada 21 días Mitoxantrona (M) 12mg/m² IV ciclos cada 28 días Cisplatino 75mg/m² IV ciclos cada 21 días Fluorouracilo (F) 500mg/m² IV, días 1, 8 ó en infusión de 24 hrs por 5 días, ciclos de 21 días Ixabepilone 40mg/m² IV, ciclos de 21 días</p>
--

Medicamentos de elección para Her 2 Neu.

<p>Trastuzumab con: Paclitaxel +/- Carboplatino Docetaxel. Vinorelbine Capecitabine</p>
<p>Dosis del trastuzumab 4 mg/kg IV día 1 Seguido de 2 mg/kg IV semanal o Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 Seguido de 6 mg/kg IV cada 21 días</p>
<p>Antiangiogénico</p>
<p>Bevacizumab 10 mg/kg IV día 1 y 15 Paclitaxel 80 mg/m²sc IV días 1, 8 y 15</p>

Cáncer de mama metastásico.

En México, alrededor del 10% de las pacientes tendrá enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, este continúa siendo en la mayoría de los casos una enfermedad incurable con una supervivencia media de 2 años. (25)

De 12 estudios publicados, cinco demostraron resultados positivos a favor de la cirugía en términos de supervivencia global. (25)

Tabla 3. Localizaciones metastásicas iniciales. Los porcentajes varían en función de las series publicadas.

Localización	Frecuencia
Ósea	30-60%
Pleuropulmonar	15-30%
Hepática	5-15%
Cutánea y recidiva local	20-30%
Cerebromeningea	>1%
Otras (peritoneales, retroperitoneales, ováricas, gástricas, coroideas, etc.)	>5%

Cuadro 7.

Cánceres de presentación inicial metastásica. Impacto de la cirugía sobre la supervivencia.

Autores	Periodo	Número de pacientes	% cirugía de la mama	Supervivencia con cirugía	Supervivencia sin cirugía	p
Khan (2002)	1990-1993	16 023	57	27,7-31,8% a 3 años	17,3%	<0,0001
Rapiti (2006)	1977-1996	300	42	27% a 5 años	12% a 5 años	0,0002
Gnerlich (2007)	1988-2003	9734	47	36 meses (media)	21 meses (media)	<0,001
Fields (2007)	1996-2003	409	46	26,8 meses (media)	12,6 meses (media)	0,0005
Babiera (2008)	1997-2002	224	37	95% a 3 años	79% a 3 años	0,091
Blanchard (2008)	1973-1991	395	61	27,1 meses (media)	16,8 meses (media)	<0,0001
Cady (2008)	1970-2002	622	38	44% a 3 años	24% a 3 años	<0,0001
Hazard (2008)	1995-2005	111	42	43% a 3 años	37% a 3 años	NS
Bafford (2009)	1998-2005	147	41	4,1 años (ajustado)	2,4 años (ajustado)	0,003
Ruiterkamp (2009)	1993-2004	728	40	24,5% a 5 años	13,1% a 5 años	<0,0001
Leung (2009)	1999-2000	157	33	25 meses (media)	13 meses (media)	NS
Dominici (2011)	1997-2007	551	10	3,5 años	3,4 meses	NS

Terapia Biológica.

- Trastuzumab.

Es un anticuerpo monoclonal humanizado al 95% de tipo inmunoglobulinas G (IgG) específico del HER2. (25) En 2005 se dio a conocer el uso de trastuzumab como coadyuvante en más de 13,000 mujeres con cáncer de mama operable. A través de estudios, se demostraron beneficios en la supervivencia libre de la enfermedad, al constatarse una disminución relativa del riesgo de recurrencia de 50% y un beneficio absoluto de 18%. (24)

Terapia endocrina coadyuvante.

- Tamoxifeno.

Es integrante de la familia de los SERM (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos), 5 años de tamoxifeno han demostrado una disminución en el riesgo de recurrencia de 40% y en el riesgo de muerte de 35%.

Es importante considerar que el uso de tamoxifeno está asociado al riesgo de desarrollar cáncer endometrial de 1%, enfermedad tromboembólica de 2%, ganancia ponderal, depresión, disfunción sexual, síntomas vasomotores y síntomas ginecológicos (exudados vaginales). (25)

Inhibidores de la aromatasas.

El estudio ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) aleatorizó 9,000 mujeres posmenopáusicas con cáncer invasivo para recibir cada uno de los fármacos o la combinación de estos. Tras 5 años de seguimiento, se reportó una disminución en el riesgo a recurrencia local o a distancia a favor del anastrozol, con un RR de 0.82, y un IC al 95% de 0.70-0.96, lo que representa una supervivencia libre de enfermedad a 4 años de 89 contra 86%. (25)

1.13 Cáncer de mama inflamatorio.

El cáncer de mama inflamatorio se considera muy agresivo, clasificado como T4d, raro, pero frecuente en el norte de África. La incidencia es cinco veces más elevada que en los países occidentales y también más común en mujeres mayores de 50 años.

Su sospecha es por una revelación clínica y una evolución rápida, entre 3-6 meses. Las manifestaciones clínicas son datos inflamatorios cutáneos (edema,

eritema, calor, y piel de naranja) con retracción o deformación del pezón. (26)



El cáncer de mama inflamatorio se trata con quimioterapia neoadyuvante (más trastuzumab con HER-2 neu positivo puesto que del 30-50% tienen sobreexpresión de este). (24)

1.14 Cáncer de mama en embarazo.

Se define como cáncer asociado al embarazo aquel que se diagnostica durante el periodo de gestación y hasta el primer año posterior a la terminación de este. (24) El diagnóstico es alrededor de los 33 años y la edad gestacional es de 21 semanas. (27)

Su incidencia es de 1 por cada 100 000 embarazos. (23) El cáncer de mama durante el embarazo, tiene una predisposición genética (*BRCA1* o *BRCA2*). (27)

El estudio de imagen inicial recomendado es el ultrasonido mamario. Los cambios fisiológicos asociados al embarazo y la lactancia pueden enmascarar los síntomas del cáncer. El diagnóstico se hace del 21,6% en 1er trimestre, 43,4% en el segundo trimestre y del 35,1% en el tercer trimestre. (27)

La cirugía es un procedimiento seguro durante cualquier trimestre del embarazo (23). La cirugía conservadora de mama está indicada en el segundo y tercer trimestre de la gestación, seguida de radioterapia al finalizar el embarazo. (24)

No se recomienda el uso de radioterapia durante todo el embarazo debido a su teratogenicidad (24).

La quimioterapia se recomienda a partir del segundo trimestre de la gestación, puesto que en el primer trimestre puede producir 25% de malformaciones (23). Los esquemas basados en antraciclinas y taxanos son los recomendados (FAC / AC). (23)

Está contraindicado el uso de terapias anti HER-2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib) durante la gestación, por sus efectos secundarios como oligohidramnios e hipoplasia pulmonar. (24)

La lactancia debe evitarse si la paciente está recibiendo terapia sistémica, terapias biológicas o radioterapia. (24)

La interrupción del embarazo solo está medicamente justificada si la gestación impide un tratamiento ya sea por:

- Estadios avanzados en el primer trimestre con indicación de quimioterapia neoadyuvante urgente, o bien,
- Cuando la supervivencia estimada es inferior a la duración del embarazo. (27)

El intervalo libre de quimioterapia recomendado antes del parto es de 2 a 3 semanas para evitar el periodo de neutropenia inducido por la quimioterapia (y así evitar repercusiones hematológicas en el bebé). (27) (23)

3.8 Medidas protectoras.

Una alimentación balanceada, con la proporción óptima de frutas, verduras y baja en grasas animales, así como realizar de 30 a 60 minutos de actividad diaria, aunada al consumo de ácido fólico y el amamantamiento, han demostrado reducir el riesgo de incidencia de cáncer de mama. (22)

El interés por la soja se debe a la menor incidencia de cáncer de mama en Asia, donde se consume en grandes cantidades; actualmente se conoce como un nutraceutico rico en fitoestrógenos, con una estructura química cercana a la del

17-b-estradiol. La isoflavona es el fitoestrógeno más importante de la soja, pose la capacidad de competir con los estrógenos endógenos al unirse a los receptores de estrógeno. (11)

Las personas vegetarianas y con hábito de vida en reducción del consumo de grasas demuestran más protección frente al cáncer de mama. Se aconseja consumir pescado, que es rico en ácidos grasos y omega 3, los cuales, inhiben o retrasan el crecimiento de la célula cancerosa. (28)

El efecto protector de la lactancia materna se podría explicar por la reducción de los estrógenos y la eliminación de líquidos a través de la mama, esto es, la excreción de agentes cancerígenos a través del tejido mamario durante el proceso de la lactancia materna. El riesgo relativo de padecer cáncer de mama disminuye en un 7,0% por cada nacimiento, al que se añade otra disminución del 4,3% por cada 12 meses de lactancia materna. (29) El embarazo y la lactancia a temprana edad y por al menos durante seis meses, tienen un efecto protector. (30)

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial. En las últimas décadas, las mujeres mexicanas han modificado sus hábitos de alimentación, patrones de conducta y actividad física; incrementado desafortunadamente el sobrepeso

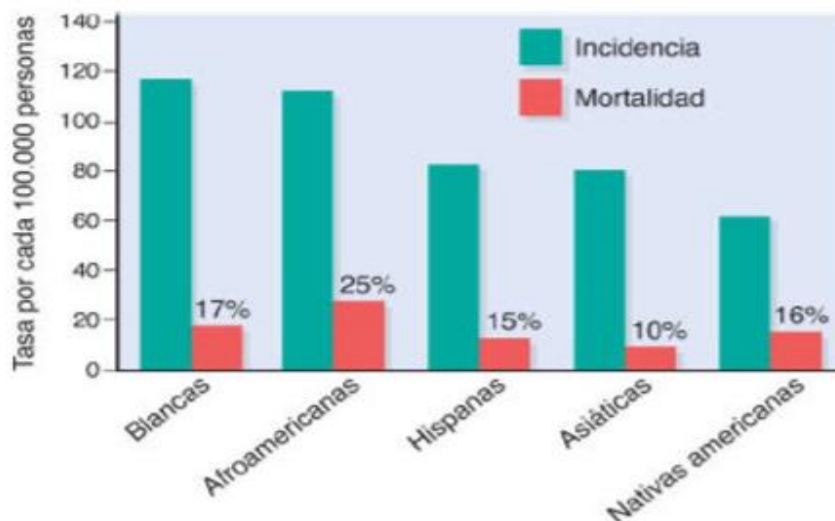


Figura 23-15 Incidencia y mortalidad del cáncer de mama en distintos grupos étnicos (datos tomados de los North American Association of Central Cancer)

y la obesidad.

Ilustración 9. Incidencia y mortalidad del cáncer de mama de distintos grupos étnicos.

3.9 Clasificación histológica de cáncer de mama.

3.9.1 Clasificación histológica según Organización Mundial de la Salud.

1. Tumores epiteliales.
 - Carcinoma de mama invasivo.
 - Tumores epitelial-mioepiteliales.
 - Lesiones precursoras.
 - Lesiones proliferativas intraductales.
 - Lesiones papilares.
 - Proliferaciones epiteliales benignas.
2. Tumores mesenquimales.
3. Tumores fibroepiteliales.
4. Tumores del pezón.
5. Tumores metastásicos.
6. Tumores de mama en el hombre.
7. Patrones clínicos. (3)

Tabla 4. Lesiones epiteliales de la mama y riesgo de desarrollar carcinoma

Lesión patológica	Riesgo relativo (riesgo absoluto vital)*
Alteraciones mamarias no proliferativas (alteraciones fibroquísticas)	1 (3%)
Estasis de conductos	
Quistes	
Cambio apocrino	
Hiperplasia leve	
Adenosis	
Fibroadenoma sin características complejas	
Enfermedad proliferativa sin atipia	1,5-2 (5-7%)
Hiperplasia moderada o florida	
Adenosis esclerosante	
Papiloma	
Lesión esclerosante compleja (cicatriz radial)	
Fibroadenoma con características complejas	
Enfermedad proliferativa con atipia	4-5 (13-17%)
Hiperplasia ductal atípica (HDA)	
Hiperplasia lobulillar atípica (HLA)	
Carcinoma <i>in situ</i>	8-10 (25-30%)
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> (CLIS)	
Carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS)	

invasivo.

3.9.2 Clasificación de cáncer de mama TNM:

T-TUMOR PRIMARIO.

TX El tumor no se puede evaluar.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

Tis (DCIS) Carcinoma ductal in situ.

Tis (LCIS) Carcinoma lobular in situ.

Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón sin tumor.

T1 Tumor menor o igual a 2 cm.

T1 mic. Microinvasión <0.1 cm de diámetro máximo.

T1a diámetro máximo mayor de 0.1cm, pero menor o igual de 0.5 cm.

T1b diámetro máximo mayor de 0.5 cm, pero menor o igual de 1 cm.

T1c diámetro máximo mayor de 1 cm, pero menor o igual de 2 cm.

T2 Tumor mayor de 2 cm, pero menor o igual a 5 cm.

T3 Tumor mayor a 5 cm.

T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax.

T4a Extensión a pared torácica.

T4b Edema (incluye piel de naranja) o ulceración de la piel de mama.

T4c T4a y T4b conjuntamente.

T4d Carcinoma inflamatorio.

N-GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES.

NX Los ganglios linfáticos regionales no se puede valorar (extirpación previa).

N0 No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales.

N1 Metástasis móviles en ganglios axilares ipsilaterales.

N2 Metástasis en ganglios linfáticos axilares fijos.

N3 Metástasis en linfáticos infraclaviculares ipsilaterales

M-METASTASIS A DISTANCIA.

MX La metástasis a distancia no se puede evaluar.

M0 No hay evidencia de metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia. (23)

3.9.3 Estatificación de cáncer de mama TNM (23).

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

3.9.4 Estatificación del American Joint Committe on Cancer. Clasificación celular. (7)

Estadio	T: cáncer primario	N: ganglios linfáticos	M: metástasis a distancia	Supervivencia a los 10 años (%)
0	CDIS o CLIS	Sin metástasis	Ausentes	92
I	Carcinoma invasivo ≤ 2 cm	Sin metástasis o solo micrometástasis	Ausentes	87
II	Carcinoma invasivo > 2 cm	1-3 GL positivos	Ausentes	65
	Carcinoma invasivo > 5 pero ≤ 5 cm	0-3 GL positivos	Ausentes	
III	Carcinoma invasivo > 5 cm	GL negativos o positivos	Ausentes	40
	Carcinoma invasivo de cualquier tamaño	≥ 4 GL positivos	Ausentes	
	Carcinoma invasivo con afectación de la piel o de la pared torácica, o carcinoma inflamatorio	GL positivos o negativos	Ausentes	
IV	Carcinoma invasivo de cualquier tamaño	GL positivos o negativos	Presentes	5

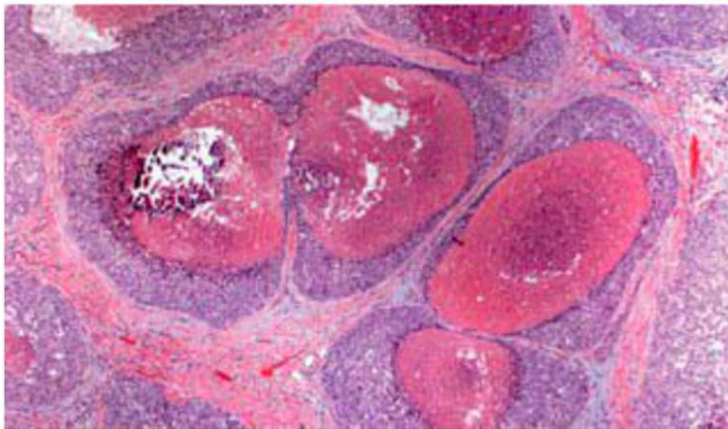


Figura 18-28 Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de patrón comedoniano. Varios conductos adyacentes están llenos del tumor asociado a grandes zonas centrales de necrosis y restos calcificados. Este tipo de CDIS es el que se detecta con mayor frecuencia como calcificaciones radiológicas.

Ilustración 10. Carcinoma ductal in situ. (6)

3.10 Manifestaciones clínicas.

El cáncer de mama se presenta como un tumor palpable indoloro y hasta en 30% de los casos se descubren adenopatías metastásicas palpables. (7) Los tumores con avance local importante pueden producir cambios en la piel como

retracción, piel de naranja y ulceración. La presencia de una lesión eccematosa en la piel del pezón, característica de la enfermedad de Paget, la secreción espontánea de líquido serohemático a través del pezón; sin embargo, la causa más común de secreción con estas características es una afección benigna: un papiloma introductor. (6)

En 1982, una serie canadiense informó que sólo el 4% (11/286) de todos los cánceres fue identificado por inspección; 1% por retracción de la piel y del pezón, y 3% por anomalías del pezón. En 1990, un estudio australiano comunicó que el 13% (22/169) de los cánceres de mama se identificó por inspección. La sensibilidad diagnóstica de la palpación depende del tamaño del tumor. Para tumores de 0.3 cm la sensibilidad es de 4%, en comparación con 94% para tumores de 1 cm. También se ha demostrado que la exactitud diagnóstica depende de la experiencia del médico. Al respecto, la sensibilidad y especificidad de los estudiantes de medicina es de 43%. Otro estudio concluyó que la habilidad para palpar tumores pre y posentrenamiento es de 21 y 100%, respectivamente. (24)

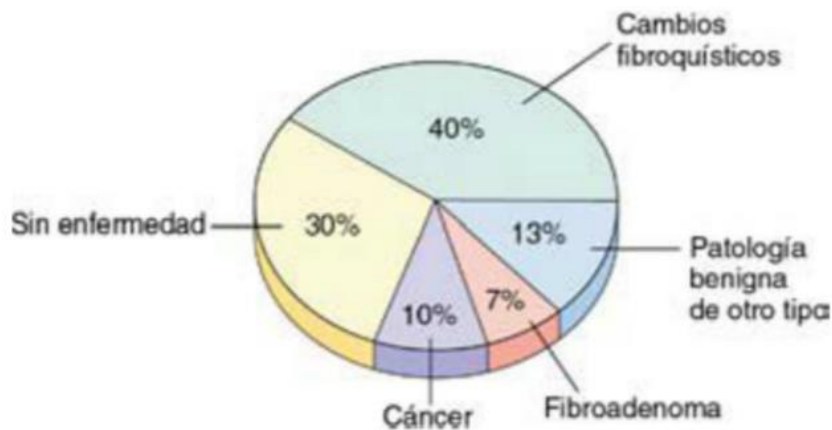


Figura 18-22 Hallazgos histopatológicos en una serie de mujeres que solicitaron evaluación por «masas» en la mama.

Ilustración 11. Hallazgos histopatológicos en una serie de mujeres que solicitaron evaluación por masas en la mama. (6)

3.11 Estudios de Tamizaje.

- Autoexploración mensual a partir de los 18 años (7 días después de terminar la menstruación).
- Examen clínico mamario anual a partir de los 25 años.
- Mastografía anual en mujeres asintomáticas a partir de los 40 años.
- Ultrasonido mamario en menores de 35 años con patología mamaria.
- Actualmente la combinación de mastografía con ultrasonido mamario en mujeres con mamas densas, mejora la detección de lesiones tempranas hasta un 83.5%. (24)

En la Actualidad, no se dispone con un método que tenga una eficacia de 100% para diagnosticar todos los cánceres de mama. Hasta 16% de las mujeres con cáncer de mama documentado, han mostrado mastografías normales. (23) Una mujer que viva hasta los 90 años, tiene una probabilidad de 1 en 8 de padecer cáncer de mama. (24)

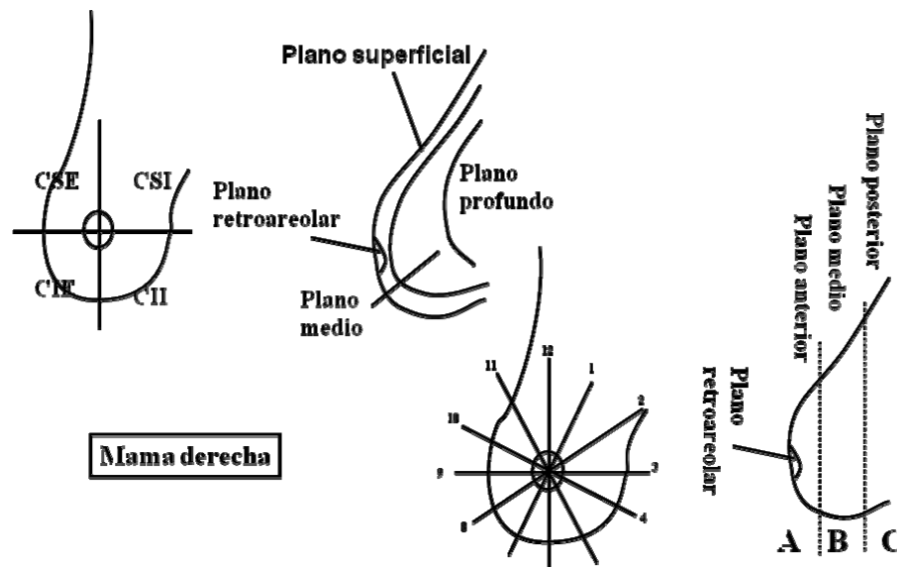


Ilustración 12. Localización del cáncer de mama.

La ubicación más frecuente es en el CSE 50%, seguido de la porción central del 20%. (6) La triada clásica es: masa palpable, mastalgia, galactorrea. (6) Sin embargo, el cáncer de mama no siempre presenta síntomas, y a menudo se identifican hasta estadios avanzados. (31)

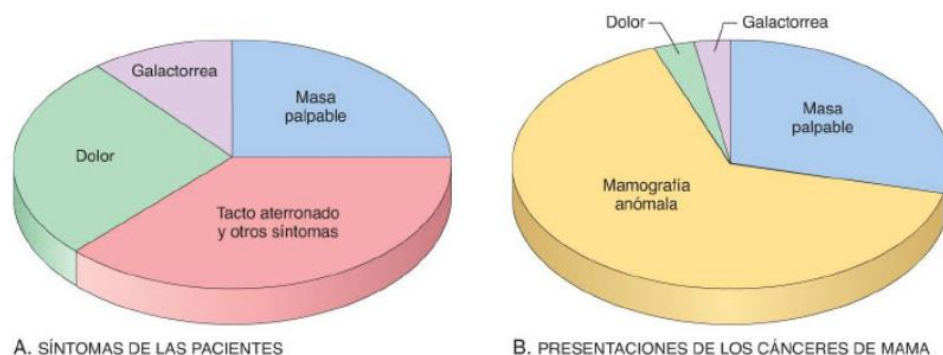


Figura 23-3 Síntomas de la enfermedad mamaria y presentaciones del cáncer de mama. **A.** Síntomas frecuentes de la enfermedad mamaria. Aunque el dolor, la «nodularidad difusa» y la galactorrea son motivo de preocupación, estos síntomas se asocian a un cáncer en menos del 10% de las mujeres afectadas. **B.** Presentaciones del cáncer de mama. En EE. UU., más de la mitad de los cánceres son asintomáticos y se detectan en la mamografía de detección selectiva, y cerca de otro tercio se manifiestan como masa palpable, casi siempre descubierta por la propia mujer.

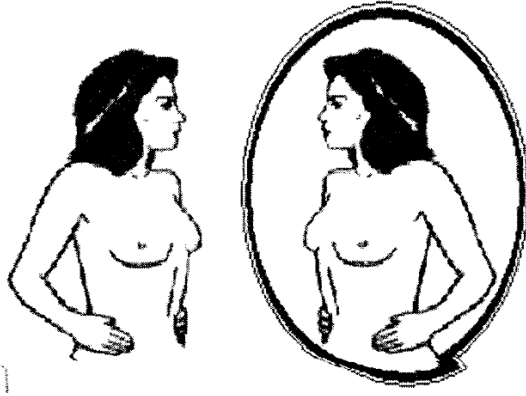
Ilustración 13. Síntomas de la enfermedad mamaria y presentaciones de cáncer de mama.

3.11.1 Técnicas de autoexploración.

La mujer puede detectar más de 80% de los nódulos de mama mediante la autoexploración. Este método ofrece menor sensibilidad, pues aumenta la proporción de falsos positivos. Sin embargo esta sensibilidad mejora si las mujeres son entrenadas en la técnica adecuada. Su rango de sensibilidad varía de 40 a 69% y su especificidad de 86 a 99%. (2)

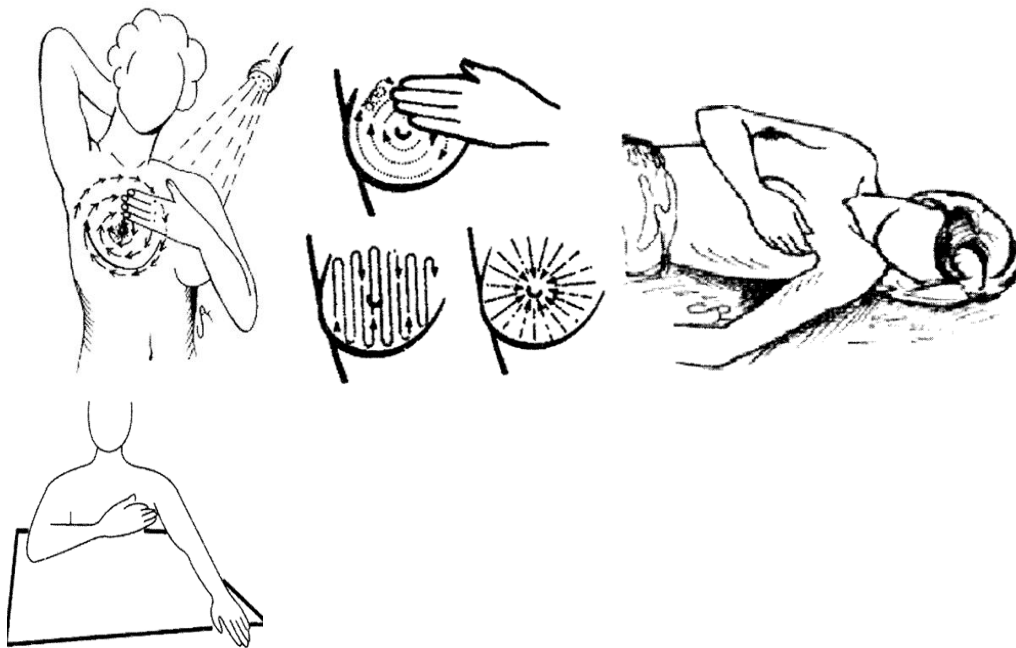
1. Observación:

Frente a un espejo con las manos en la cintura, observar tamaño y posición, así como la simetría; vigilar cambios en la textura de la piel o eczemas alrededor del pezón; retracción del pezón así como salida de secreciones. (23)



2. Palpación:

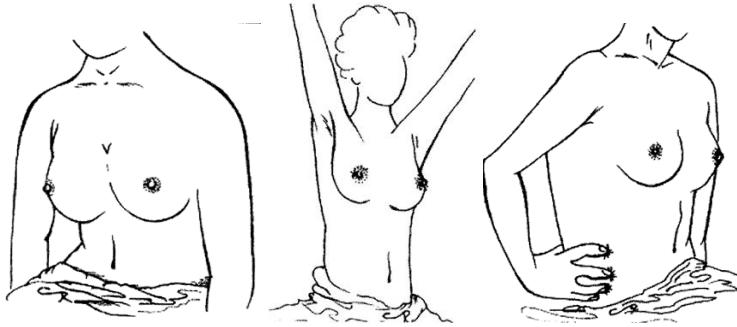
La palpación de las mamas se realiza con la mano contralateral. Con la yema de los dedos se debe realizar una presión moderada y se inicia la exploración siguiendo la dirección de las manecillas del reloj o en forma de zig-zag. Así mismo realizar presión moderada en todo el seno y en el pezón para observar secreciones. (23)



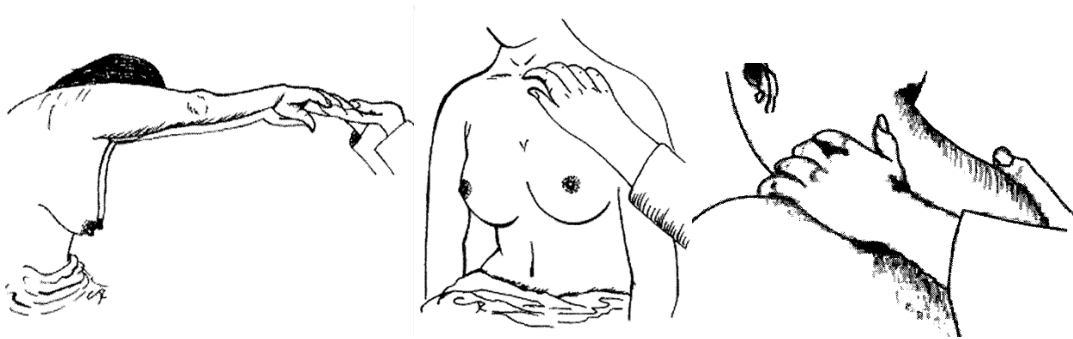
3.11.2 Exploración mamaria Clínica:

Se realiza por el médico o personal de enfermería capacitado, a toda paciente mayor de 25 años con periodicidad anual. (23)

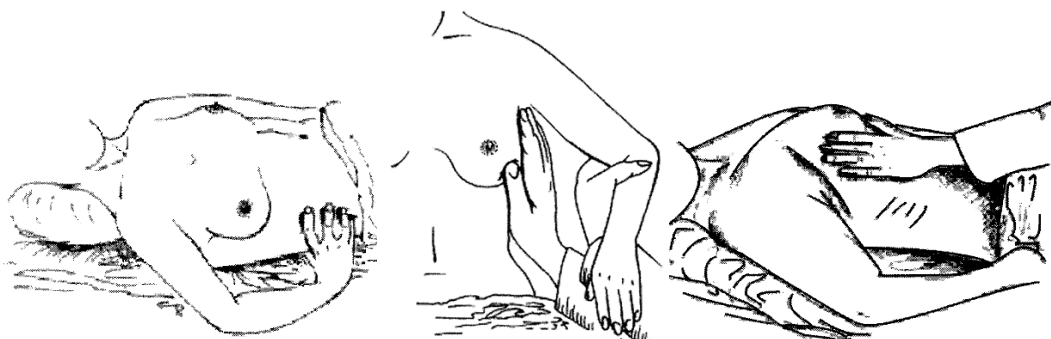
1. Inspección.



2. Exploración de hueco axilar y región claviclar. (23)



3. Palpación mamaria. (23)



3.12 Mastografía.

La mastografía es el único método de imagen que se ha revelado eficaz, si su cobertura supera el 70%, puede disminuir la mortalidad por cáncer de mama en un 20-30% (3). Presenta sensibilidad diagnóstica de 77% a 95% y especificidad de 94% a 97%, siendo dependientes de la densidad mamaria. (24)

El objetivo de la mamografía es detectar a tiempo pequeños tumores malignos antes de que crezcan lo suficiente como para causar síntomas. Se realizó un estudio comparativo en donde se diferencia un período de referencia entre el antes de la implementación de la mamografía de detección en el año 1975 y de un período que abarca los años más recientes; para los cuales se dispuso de datos de seguimiento de 10 años (2002), para calcular la distribución del tamaño del tumor y la incidencia específica del tamaño del cáncer de mama en las mujeres. (32)

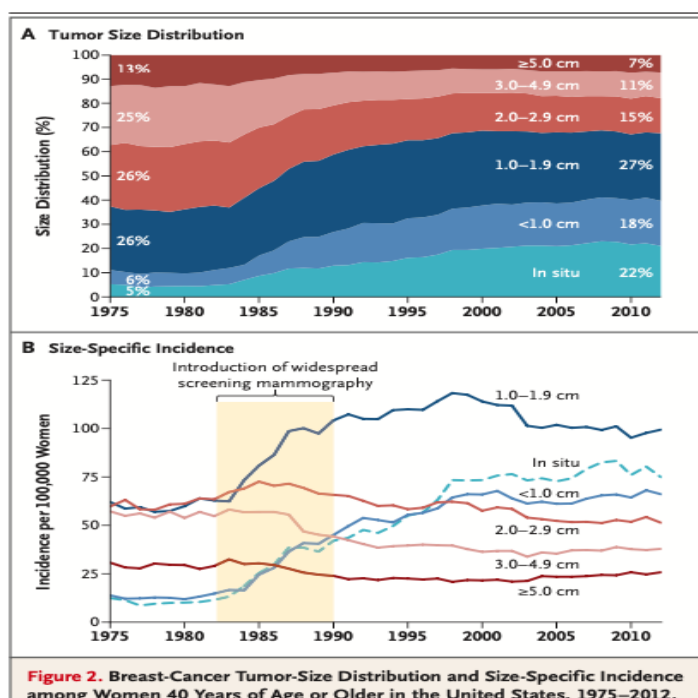


Ilustración 14. Distribución de los tumores cancerosos de mama e incidencia en mujeres de 40 años en los Estados Unidos de 1975-2012.

Después del advenimiento de la mamografía de detección, la proporción de tumores de mama detectados que eran pequeños (tumores invasivos que miden <2 cm o carcinomas in situ) aumentó del 36% al 68%; la proporción de tumores grandes detectados (tumores invasivos que miden ≥ 2 cm) disminuyó del 64% al 32%, traduciendo así una disminución de la mortalidad por cáncer de mama, mejorando el resultado de una terapia sistémica. (32)

3.12.1 Semiología de la Mastografía.

1. Composición tisular.

El patrón mamográfico se define en función de la proporción entre tejido fibroglandular y adiposo. (33)

Tabla 5. Composición tisular en mamografía.

PATRÓN	COMPOSICIÓN TISULAR
Predominio graso	Menos del 25% de tejido glandular.
Densidad media	Densidades parcheadas de tejido glandular (25%-50%).
Heterogéneamente denso	Predominio del tejido glandular (51%-75%). Puede dificultar la detección de nódulos de pequeño tamaño.
Denso	Mama densa con más del 75% de tejido glandular. Puede disminuir la sensibilidad de la mamografía.

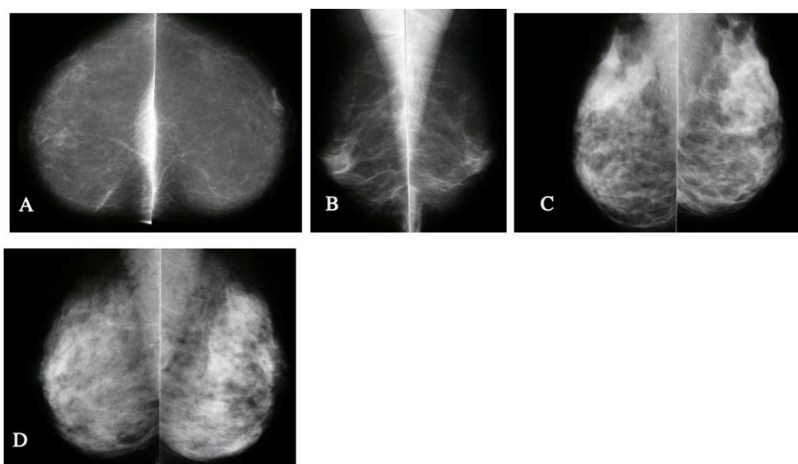


Figura 3 Patrones de composición tisular en mamografía.

a) *predominio graso,*
b) *densidad media,*
c)

heterogéneamente denso, d) denso

2. Tipos de lesiones:

Se dividen en cinco grupos: nódulos, calcificaciones, distorsión de la arquitectura, casos especiales y hallazgos asociados.

- **Nódulo:** Son lesiones ocupantes de espacio que se observan en dos proyecciones mamográficas. Si únicamente son visibles en una proyección, se conocen como asimetrías hasta que se complete el estudio de imagen. (33)

Tabla 6. Descripción semiológica de los nódulos en mamografía.

MORFOLOGÍA	MÁRGENES	DENSIDAD
a. Redondeada	a. Circunscritos	a. Densos
b. Ovalada	b. Microlobulados	b. Misma densidad
c. Lobulada	c. Ocultos	c. Baja densidad sin contenido graso
d. Irregular	d. Borrosos	d. Baja densidad con contenido graso
	e. Especulados	

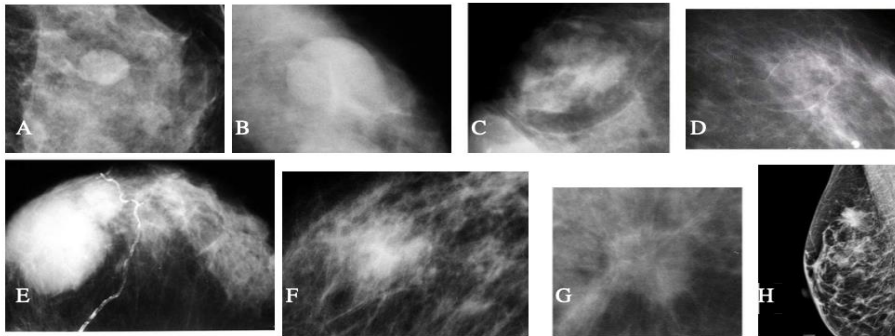


Figura 2. Semiología mamográfica de nódulos. A) nódulo de morfología ovalada, margen circunscrito y denso. B) morfología ovalada, margen oculto y denso. C) morfología ovalada, margen circunscrito y baja densidad con contenido graso (características típicas de hamartoma). D) morfología lobulada, margen circunscrito y densidad baja con contenido graso (imagen típica de lipoma o quiste oleoso). E) nódulo de morfología lobulada, margen borroso y denso. F) morfología irregular, margen borroso y denso. G) morfología redondeada, margen espiculado y misma densidad que el parénquima. H) morfología irregular, margen espiculado y denso.

Figura 4. Semiología mamográfica de nódulos.

-Calcificaciones: Depósitos cálcicos en ductos o acinos que comprenden un amplio espectro de lesiones. (33)

Tabla 7. Descripción semiológica de las microcalcificaciones en mamografía.

	TIPO	PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN
TÍPICAMENTE BENIGNAS	a. Cutáneas b. Vasculares c. Groseras ("palomitas de maíz") d. Voluminosas en forma de vara e. Redondeadas f. Centro radiotransparente g. Cáscara de huevo/anillo h. Lechada de cal i. Suturas calcificadas j. Distróficas	a. Difusas b. Regional c. Agrupadas d. Lineal e. Segmentaria
SOSPECHA INTERMEDIA	a. Amorfas o indiferenciadas b. Heterogéneas groseras	
ALTAMENTE SOSPECHOSAS	a. Pleomórficas finas	

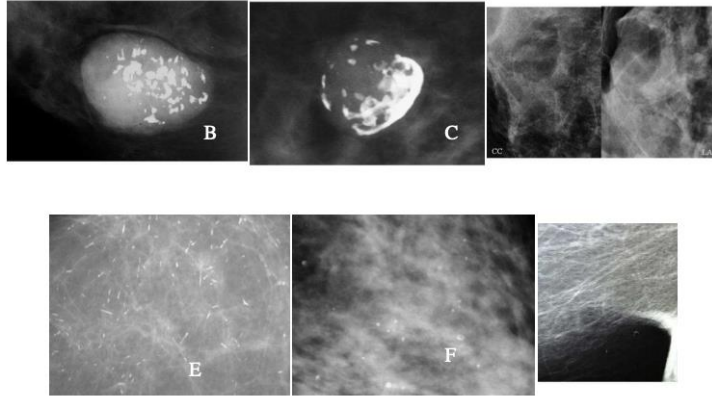


Figura 3. Ejemplos de calcificaciones típicamente benignas. A) calcificaciones groseras en “palomita de maíz”, típicas de fibroadenoma calcificado. B) calcificaciones en anillo o cáscara de huevo. Son típicas en la calcificación de la pared de quistes o en necrosis grasa (si el nódulo es de baja densidad con contenido graso). C) microcalcificaciones en lechada de cal. En proyección cráneo-caudal son redondeadas y de menor densidad, mientras que en lateral adoptan morfología lineal por depositarse en el fondo de microquistes. D) microcalcificaciones en vara típicas de la mastitis de células plasmáticas. E) calcificaciones con centro radiotransparente. F) microcalcificaciones cutáneas.

Figura 5. Ejemplos de calcificaciones típicamente benignas.

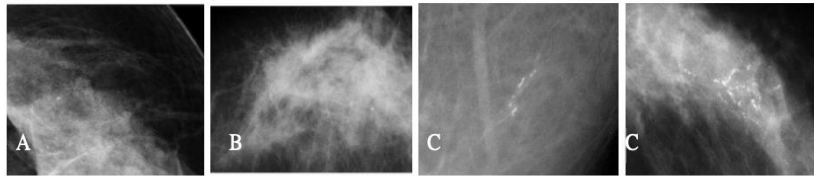


Figura 5. Microcalcificaciones altamente sospechosas. A) pleomórficas finas de distribución agrupada. B) pleomórficas finas de distribución segmentaria. C) lineales finas de distribución lineal. D- lineales finas y ramificadas de distribución segmentaria.

Figura 6. Microcalcificaciones altamente sospechosas.

- **Distorsión de la arquitectura:** Espiculaciones que irradian desde un punto central sin nódulo definido. (33)

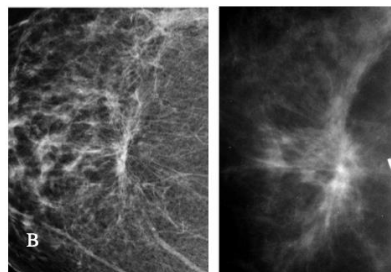


Figura 6. Distorsión de la arquitectura. A) no relacionada con cirugía previa (carcinoma o cicatriz radial). B) distorsión en relación con cicatriz de tumorectomía (clip quirúrgico adyacente).

Figura 7. Distorsión de la arquitectura.

-Casos especiales: Se trata de los siguientes hallazgos mamográficos.

- 1.- Estructura tubular asimétrica o conducto solitario dilatado.
- 2.- Ganglios linfáticos intramamarios.
- 3.- Asimetría global.
- 4.- Asimetría focal.

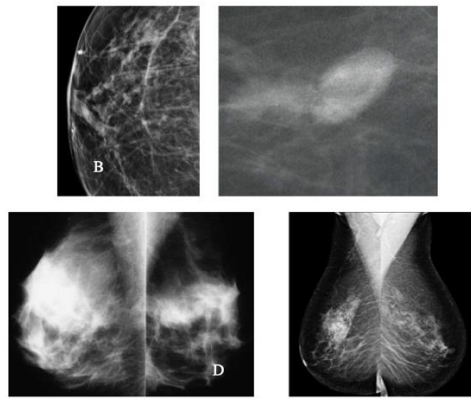


Figura 7. Casos especiales en mamografía. A) conducto solitario dilatado retroareolar. B) ganglio intramamario, con el típico hilo graso. C) asimetría global, que ocupa gran parte de la mama derecha. D) asimetría focal.

Figura 8. Casos especiales en mamografía.

a) conducto solitario dilatado retroareolar, b) ganglio intramamario, con el típico hilo graso, c) asimetría global, que ocupa gran parte de la mama derecha, d) asimetría focal.

-Hallazgos asociados:

Tabla 4. Hallazgos asociados en mamografía

HALLAZGOS ASOCIADOS
1. Retracción cutánea
2. Retracción del pezón
3. Engrosamiento cutáneo
4. Engrosamiento trabecular
5. Lesión cutánea
6. Adenopatías axilares
7. Distorsión de la arquitectura
8. Calcificaciones

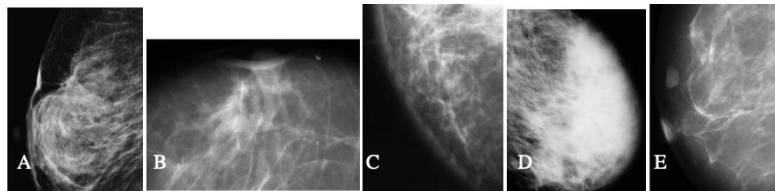


Figura 9. Ejemplos de hallazgos asociados en mamografía.
a) retracción cutánea en relación con cicatriz quirúrgica, b) retracción del pezón, con conductos retroareolares dilatados. C) engrosamiento cutáneo, d) engrosamiento trabecular, e) lesión pediculada, por encima del pezón.



3.12.2 Mastografía con tomo síntesis o tridimensional (3D).

1. Se obtienen múltiples imágenes desde diferentes ángulos, obteniendo imágenes tridimensionales y a partir de ellas las bidimensionales, que da como resultado la reducción de la dosis de radiación hasta en un 39%, así mismo, resalta áreas de distorsión de la arquitectura, masas y microcalcificaciones, por lo cual, se incrementa la detección de cáncer de mama en un 27%. (24)



Para la mastografía se usan dos proyecciones estándar, la mediolateral oblicua y la cráneo-caudal. Los rasgos de la imagen muestran indicativos de que la posición ha sido adecuada e incluyen la presencia de músculo pectoral al menos en un 30% de su extensión, así como la visualización del tejido adiposo retromamario aun en una mama densa. Las imágenes sospechosas son las microcalcificaciones numerosas, heterogéneas, agrupadas, lineales y ramificadas, así como las imágenes estelares o nodulares mal definidas. (24)

Indicaciones especiales de la mastografía:

- Mujer joven con sospecha clínica, independientemente de la edad.
- Historia familiar en edades tempranas, se indica mastografía anual a partir de los 30 años o 10 años antes de la edad del familiar más joven con cáncer.
- Antecedente de biopsia mamaria con reporte histológico de lesiones de alto riesgo. (24)

3.12.3 Sistema BIRADS.

CATEGORIA		RECOMENDACIONES/RIESGO DE MALIGNIDAD
0	Insuficiente para diagnóstico. Existe 13% de posibilidad de malignidad.	Evaluación con imágenes mastográficas adicionales, ultrasonido mamario y RM.

1	Negativo.	Mastografía anual.
2	Hallazgos benignos.	Mastografía anual.
3	Hallazgos probablemente benignos, <2% probabilidad de malignidad.	Seguimiento a 6 meses.
4	Sospecha de malignidad. 4a- Baja sospecha 4b- Intermedia sospecha 4c- Moderada sospecha	4 (>2- >95%) 4a (>2 - >10%) 4b (>10 - > 50%) 4c (>50% - >95%)
5	Clásicamente maligno.	>95%
6	Diagnostico histológico de malignidad.	100% Estadificacaión y tratamiento definitivo.

3.12.4 Ultrasonido mamario (US).

Es una herramienta que complementa la mastografía diagnóstica por su utilidad para diferenciar nódulos quísticos de sólidos, la vascularidad y elasticidad del tumor. (24) El ultrasonido está indicado en pacientes con mama densa y mastografía negativa para la evaluación de los implantes mamarios y ganglios axilares. (24) También, detecta carcinomas mastográficamente ocultos (1.9 a 4.2 veces más casos de cáncer por cada 1000 mujeres examinadas) en pacientes con mamas densas. (24)

Semiología del ultrasonido mamario.

1. Ecoestructura circundante. Existen 3 tipos:

- **Ecoestructura homogénea-grasa.** Mama compuesta por lóbulos de grasa, ligamentos de Cooper y tejido conectivo. El componente glandular es poco.
 - **Ecoestructura homogénea-fibroglándular.** Combinación de tejido adiposo en localización subcutánea y prepectoral, con tejido glandular ecogénico.
 - **Ecoestructura heterogénea.** Combinación de áreas hiperecogénicas, hipoecogénicas y de atenuación en las interfases del tejido glandular y adiposo.
- (33)

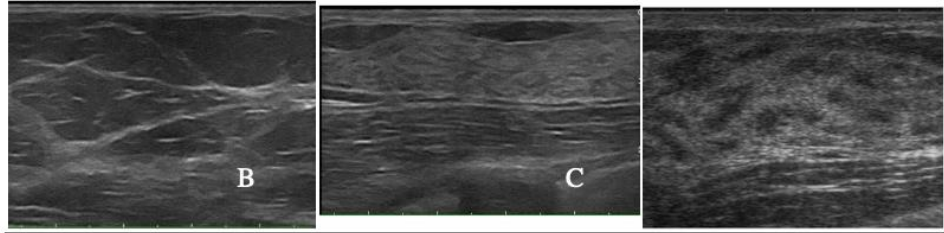
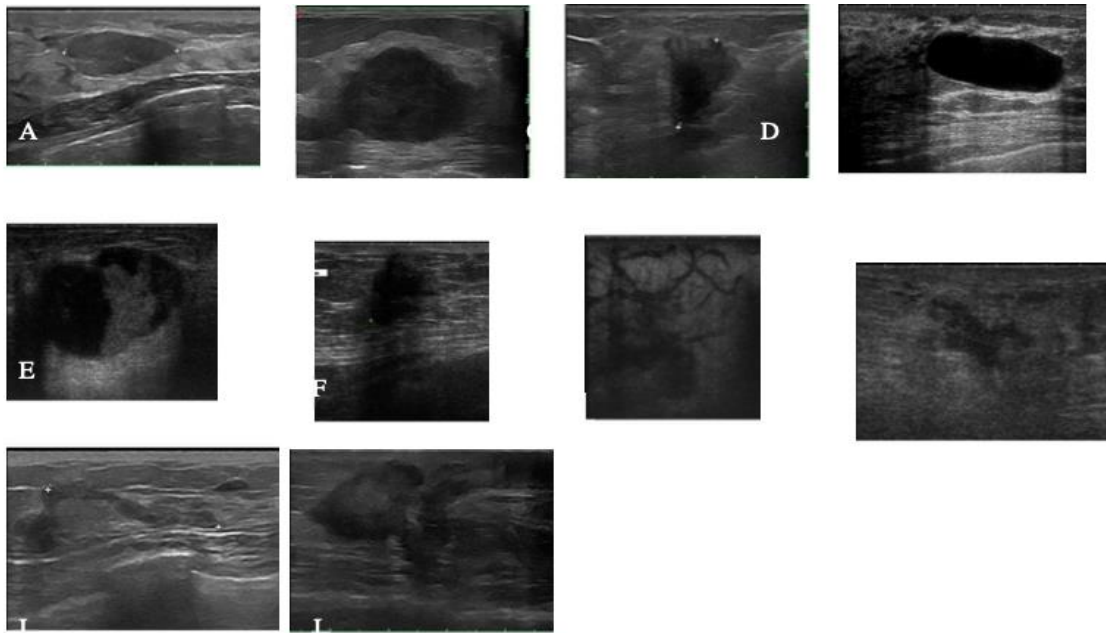


Figura 10. Patrones ecograficos de composición glandular en tejido circundante.
a) homogéneo graso, b) homogéneo fibroglandular, c) heterogéneo.



- Nódulos

Figura 11. Ejemplos de semiología ecográfica de nódulos.

a) nódulo sólido, de morfología ovalada orientación paralela, margen circunscrito, interfase abrupta, hipocóico y sin características posteriores, b) mismas características que el anterior, con margen no circunscrito (microlobulado) y halo ecogénico, d) quiste simple con patrón anecoico, y refuerzo posterior, e) patrón ecogénico complejo (quiste con nódulo sólido en la pared), f) morfología ovalada, orientación antiparalela, margen no circunscrito (espiculado), sombra posterior, cambios en los ligamentos de Cooper y retracción, g) nódulos con edema y engrosamiento cutáneo, h) nódulo de morfología irregular, orientación paralela, margen no circunscrito (angulado), hipocóico y con halo ecogénico, i) nódulo con conducto anormal (extensión intraductal de un carcinoma infiltrante), j) nódulo con engrosamiento y retracción irregularidad cutánea.

- Calcificaciones.

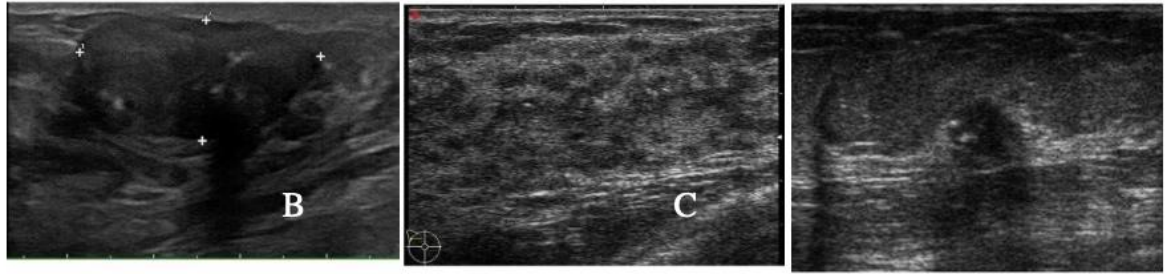


Figura 12. Calcificaciones en ecografía.

a) macrocalcificaciones con sombra posterior, asociados a un nódulo (fibroadenoma, b) microcalcificaciones no asociadas a nódulos (focos ecogénicos dispersos en el parénquima, sin sombra posterior y difíciles de diferenciar de los ecos del parénquima mamario), c) microcalcificaciones asociadas a un nódulo sólido (focos ecogénicos sin sombra posterior).

- Casos especiales por ecografía.

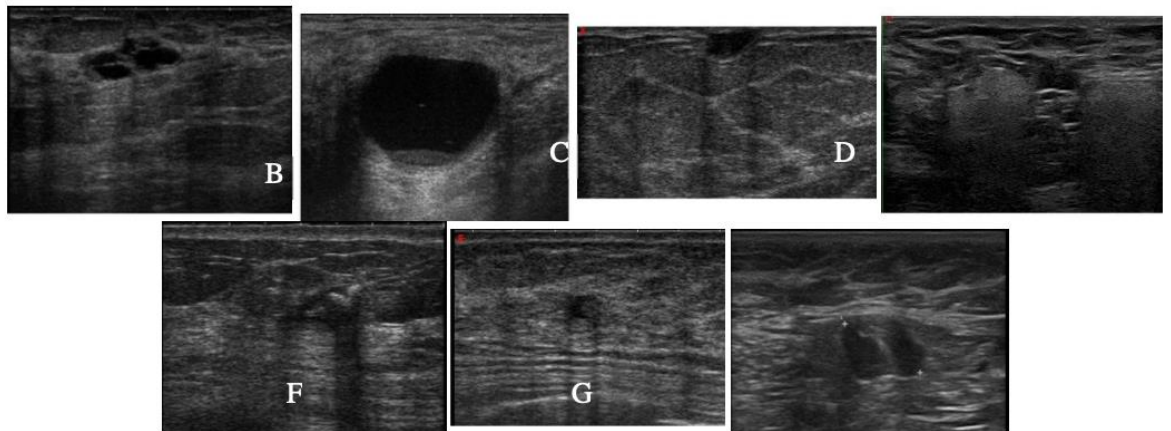
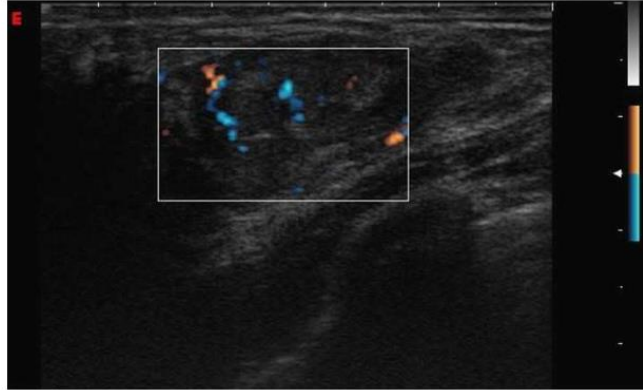


Figura 13. Casos especiales en ecografía.

a) microquistes agrupados, b) quiste complicado con ecos que forman un nivel, c) nódulo en el espesor de la piel, d) silicona en ganglios linfáticos por rotura extracapsular de prótesis (imagen en nevada), e) clip metálico posbiopsia (imagen ecogénica con sombra posterior), f) ganglio intramamario de características normales con forma reniforme e hilo ecogénico, g) adenopatía axilar con engrosamiento cortical e hilo comprimido.

Vascularización.

VASCULARIZACIÓN	
1.	Presente o ausente en el nódulo
2.	Presente inmediatamente adyacente al nódulo
3.	Aumento difuso de la vascularización en el tejido circundantes



3.12.5 Resonancia Magnética (RM).

Es un método donde no se utiliza radiación ionizante, proporcionando información morfológica y funcional por el uso de gadolinio. La resonancia magnética tiene mayor número de falsos negativos en tumores menor a 3 cm, así como el carcinoma in situ de bajo grado y lobulillar, por lo que su diagnóstico tiene que ser en conjunto con los hallazgos clínicos, mastografía y ultrasonido.
(24)

Indicaciones de la resonancia magnética contrastada:

- Etapificación de cáncer de mama.
- Valoración de margen posterior a escisión de tumor primario, respuesta al tratamiento, búsqueda de metástasis axilares, embarazo, tamizaje de mama densa.

- La RM no contrastada se indica para valorar integridad de implantes mamarios, ante la sospecha de ruptura intracapsular u otras complicaciones. (24)

3.12.6 Semiología de la Resonancia Magnética (33).

1. Análisis morfológico. Consta de 4 tipos de lesiones:

- Foco/focos:

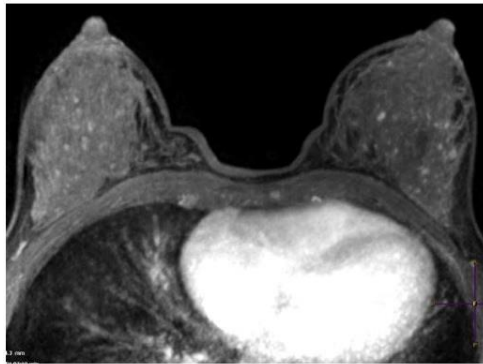


Figura 14. Foco de captación múltiples en ambas mamas en RM, sin correspondencia con hallazgos en el estudio sin contraste.

- Nódulos.

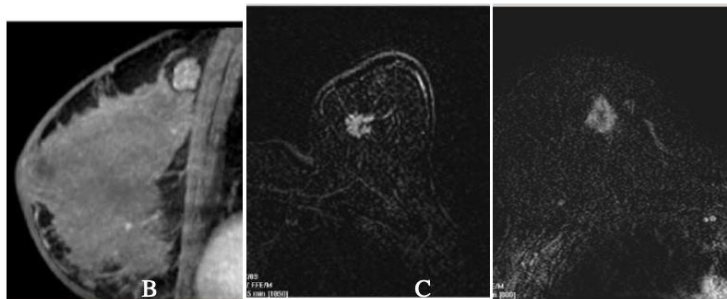
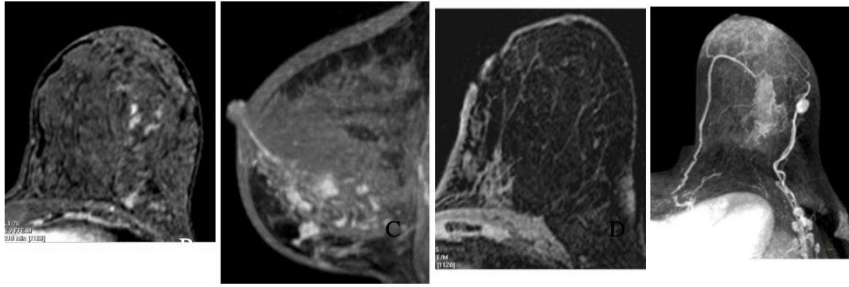


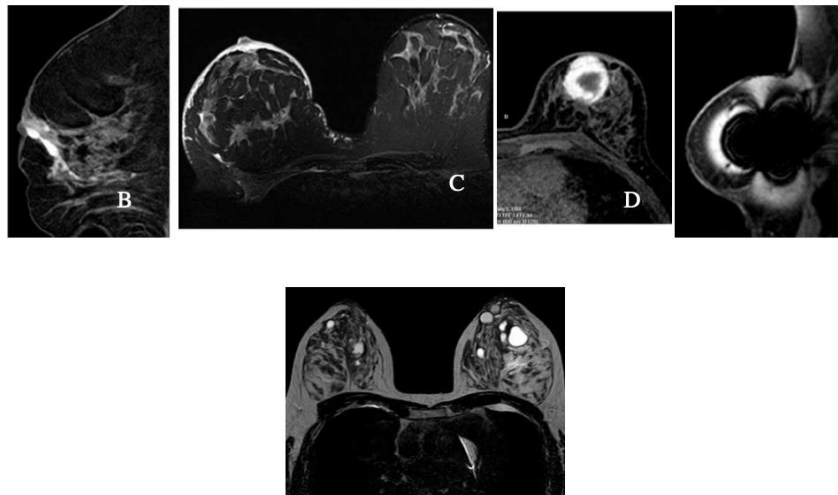
Figura 15. Semiología de RM.

- Realce no nodular.



*Figura 16. Realce no nodular en RM.
 a) realces lineales múltiples en pacientes con carcinoma intraductal, b) realce ductal con áreas focales de realce, en relación con carcinoma intraductal, c) realce segmentario en empedrado, d) realce regional heterogéneo, con adenopatías axilares y en cadena torácico lateral.*

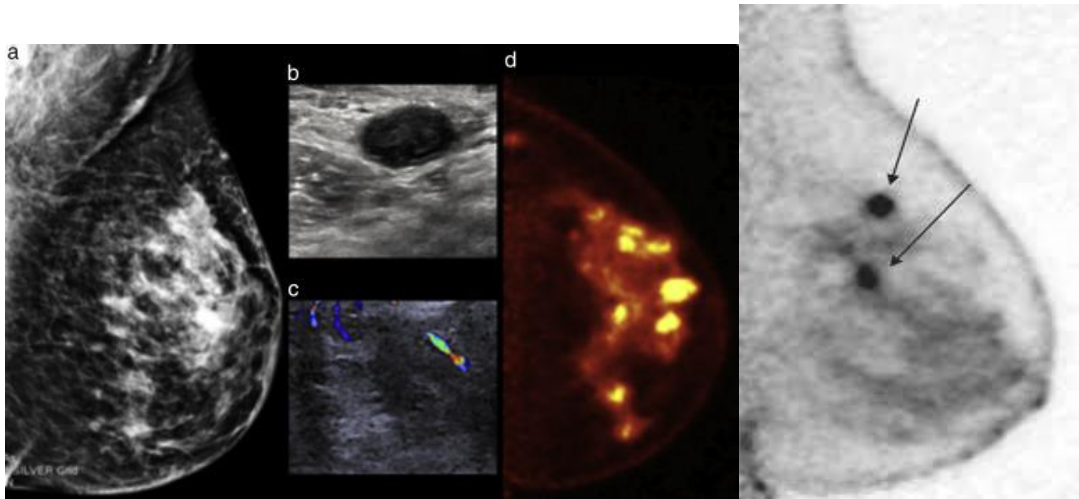
- Hallazgos asociados a la RM.



*Figura 17. Hallazgos asociados en RM.
 a) hiperseñal ductal precontraste en ectasia ductal, b) engrosamiento cutáneo, c) hematoma posquirúrgico en secuencia potenciada en t1, d) ausencia de señal, por restos de arpón metálico ferromagnético, e) quistes simples en ambas mamas.*

3.12.7 Tomografía por emisión de positrones (PET).

Imagen diagnóstica que combina la tomografía computarizada con la medicina nuclear, permitiendo la localización de una lesión metastásica, mediante la inyección endovenosa de un radiotrazador (18-Fluorodesoxiglucosa). La PET/TC es una alternativa en la detección de recurrencia de metástasis a distancia, la evaluación de respuesta a la terapia y seguimiento. (24)



1.10 Indicación de biopsia.

Lesiones de sospecha categorizadas como BIRADS 4 Y 5.

1. Tumor o masa.
2. Microcalcificaciones.
3. Asimetría en la densidad mamaria.
4. Neodensidad o cambios en una lesión ya existente ya detectada en el seguimiento mastográfico.
5. Distorsión arquitectónica. (24)

Tipo de biopsia	Tipo de lesión	Calibre de aguja	Comentarios
BAAF (citología).	Quistes, ganglios axilares.	22-25 G.	Sensibilidad 93% para ganglios sospechosos.
Aguja de corte (histológica).	Lesiones sólidas.	11-14 G.	Método ideal para lesiones no palpables.
Corte aspiración automático, Mammotome,	Biopsia de calcificaciones.	8 y 14 G mínimo 8 muestras.	

Vacora, Surus, Encore.			
Biopsia quirúrgica.	Lesiones múltiples, biopsias previas con aguja de corte no concordantes.		

El estudio histopatológico es el estándar de oro en el diagnóstico. (24)

1.11 Biomarcadores.

Un biomarcador es aquella sustancia utilizada como indicador de un estado biológico. Debe poder medirse objetivamente y ser evaluado como un indicador de un proceso biológico normal, estado patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico. (34)

Actualmente existen tres biomarcadores los cuales son: ER, PR y HER2. Los ER pueden predecir la respuesta del tumor a la terapia endocrina y factor pronóstico para una recurrencia temprana y resultado a largo plazo. (34)

En la actualidad, los receptores estrogénicos (RE) y de la progesterona (RP) se consideran los factores pronósticos y predictivos más importantes. Los tumores que contienen receptores hormonales en general tienen mejor pronóstico, con un incremento en la supervivencia global y libre de enfermedad de 8 a 10%. (34)

La sobreexpresión de HER-2/neu se encuentra en 20 a 30% de las neoplasias malignas de mama. La amplificación y sobreexpresión de HER-2 también predice la respuesta a la quimioterapia. (34)

Para su clasificación existen los siguientes perfiles inmunohistoquímicos:

- El perfil denominado **tipo luminal**, que se define por la expresión de receptores hormonales (sean estrogénicos o progesterónicos) sin sobreexpresión de Her2neu. Este grupo se divide en dos subtipos dependiendo de que expresen (luminal A) o no (luminal B) receptores para progesterona.
- El perfil **mixto**, en el que hay tanto expresión de receptores hormonales (estrogénicos y/o progesterónicos) como sobreexpresión de Her2neu.
- El perfil tipo **Her2neu**, en el que no se expresan receptores hormonales, pero si hay una sobreexpresión del receptor Her2neu.
- El perfil tipo **triple negativo**, en el que no hay expresión de receptores hormonales ni sobreexpresión de Her2neu. (34)

Clasificación de grupos:

Luminal A	Luminal B	Mixto	Her2neu	Triple negativo
RE +	RE +	RE +/-	RE -	RE -
RP +	RP -	RP +/-	RP -	RP -
Her2 -	Her2 -	Her2 +	Her2 +	Her2 -

En la población mexicana, la frecuencia es la siguiente: receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4% y triples negativos 23.1%. (24)

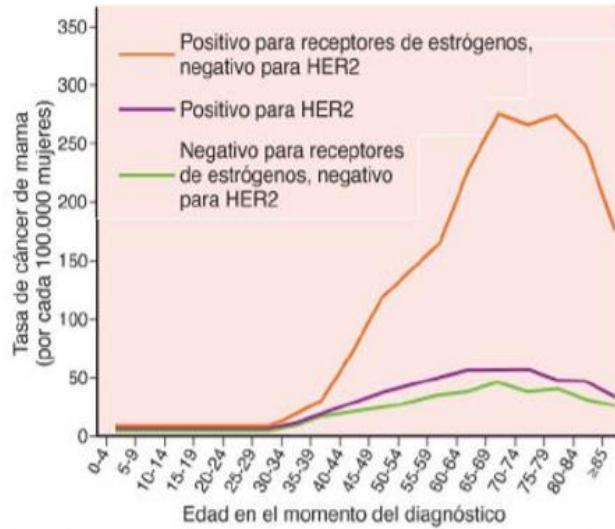


Figura 23-13 Incidencia de cánceres de mama positivos para RE, negativos para RE y positivos para HER2 según la edad. Las tasas son por cada 100.000 mujeres. Los cánceres negativos para RE y positivos para HER2 tienen una incidencia relativamente constante después de los 40 años de edad. Por el contrario, los cánceres positivos para RE muestran un notable aumento de la incidencia, que se inicia en torno a los 40 años y alcanza su máximo entre los 70 y los 80 años de edad.

Figura 18. Incidencia de cánceres de mama positivos para RE, negativos para RE y positivos para HER2 según la edad.

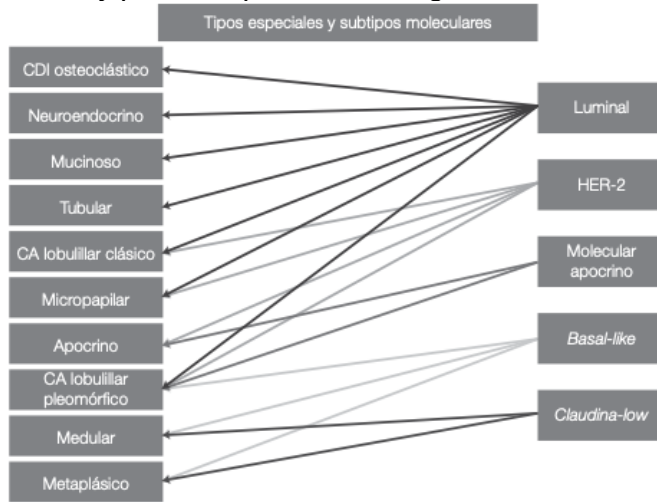


Figura 19. Tipos especiales y subtipos moleculares.

Grado Histológico

El grado histológico se utiliza actualmente como factor pronóstico predictor de la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama debido a que se ha relacionado con el riesgo de recurrencia de los tumores y mayor frecuencia de metástasis. (35)

Este sistema de clasificación evalúa la formación de túbulos, el grado de los núcleos y la tasa mitótica. Los parámetros histológicos utilizados para valoración son los de Scarff-Bloom-Richardson modificados:

Parámetros de Scarff-Bloom-Richardson modificados	
Parámetro	Puntos
1. Formación de túbulos Mayor o igual a 75% 10-75% Menor de 10%	1 2 3
2. Pleomorfismo nuclear Variación escasa en relación a núcleo normal Variación moderada en relación a núcleo normal Variación marcada en relación a núcleo normal	1 2 3
3. Mitosis (40 x) 0-9 mitosis por 10 campos 10-19 mitosis por 10 campos Más de 20 por campos	1 2 3

Con base en los parámetros ya comentados, se asignan puntos a cada una de las características, la suma obtenida puede ser de tres a nueve puntos y el grado histológico se asigna de la siguiente manera:

Grado I: tumores bien diferenciados con puntaje de 3 a 5

Grado II: moderadamente diferenciados con puntaje entre 6 y 7

Grado III: poco diferenciados con puntaje de 8 y 9

Los carcinomas bien diferenciados se asocian a un pronóstico significativamente mejor que los poco diferenciados. Los carcinomas moderadamente diferenciados han tenido inicialmente un buen pronóstico, pero la supervivencia a los 20 años se acerca a la de los poco diferenciados. (35)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres en todo el mundo, pues representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Se estima que en 2004 murieron 519,000 mujeres por este padecimiento y, aunque este cáncer está considerado como una enfermedad del mundo, la mayoría (69%) de las defunciones por esa causa se registran en los países en desarrollo (OMS, Carga Mundial de Morbilidad, 2004).

México ha registrado en las últimas décadas cambios sustanciales en su estructura y dinámica poblacional que lo han llevado a una transición demográfica y epidemiológica. Dentro de los cambios más importantes destacan la reducción progresiva y continua de la mortalidad, particularmente de la infantil, el abatimiento de la fecundidad y el incremento de la esperanza de vida al nacimiento.

Las estimaciones de población femenina de 40 y más años en México para el año 2005, fueron de 14,104,971 las cuales representaban el 26.8% de la población femenina total. Según las estimaciones del Consejo Nacional de Población (CONAPO). Para el año 2020 las mujeres en estos grupos alcanzarán 22,545,450 con el 14.0% y 18.4% respectivamente. Estos incrementos permiten anticipar las necesidades que el Sistema Nacional de Salud tendrá para la detección y atención del cáncer de mama.

En las mujeres mexicanas, a partir del año 2006, el carcinoma mamario se convirtió en la primera causa de muerte por cáncer. Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2009 ocurrieron 4,964 decesos atribuibles al cáncer de mama, lo que representó el 2% del total de defunciones ocurridas en mujeres. Esto significa que en ese último año murieron por cáncer de mama casi 14 mujeres cada día.

Al igual que en el resto del mundo, la tasa de mortalidad se eleva con la edad, de manera que éste es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de mama. La tasa de mortalidad específica para el año 2009 en el grupo de mujeres de 40 a 49 años fue de 14.9 por 100 mil; en las de 50 a 59 años de 29.1, en las mujeres de 60 a 69 años de 37.0 y en las de 70 y más años la mortalidad fue de 53.1 por cada 100 mil.

En la última década, se observa que la tendencia es ascendente en todos los grupos de edad, con un incremento mayor en las mujeres mayores de 60 años, en comparación con las mujeres de 40 a 59 años.

El cáncer de mama se considera una enfermedad multifactorial en la que intervienen factores biológicos, iatrogénicos o ambientales, de historia reproductiva, y de estilos de vida. Esta patología representa el cáncer femenino con mayor mortalidad, teniendo repercusión no sólo sobre la paciente, sino también en su entorno familiar y social.

El Cáncer, es el tumor maligno que se caracteriza por pérdida en el control de crecimiento, desarrollo y multiplicación celular con capacidad de producir metástasis.

El presente estudio determinará la correlación clínica, imagenológica, histopatológica y molecular de cáncer de mama en UNEME-DECICAM durante el periodo de julio 2019 a julio 2020. Se detallará en dicha investigación los aspectos más importantes del cáncer de mama, ya que es necesario conocer a fondo el tema a estudiar para realizar un análisis bien fundamentado en la población mexiquense y así reconocer la evolución y las secuelas que causó en la población afectada. Además, nuestra finalidad es promover conductas saludables, organizar la detección, mejorar los procesos de diagnóstico y asegurar un tratamiento oportuno y adecuado del cáncer de mama, a través de la vigilancia epidemiológica y el control de calidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Por lo antes mencionado surge la pregunta:

¿Cuál es la correlación entre la clínica, imagenología, histopatología y molecular en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en UNEME-DEDICAM en el periodo comprendido de JULIO 2019 A JULIO 2020?

5. JUSTIFICACIÓN

En México del 2004, el registro histopatológico de neoplasias malignas reportó 13,895 casos nuevos de cáncer de mama, de estos en mayor frecuencia en los estados de CDMX, Jalisco, Nuevo León, Veracruz, y Estado de México, con mayor mortalidad al producir 14 muertes al día con edad promedio de 45 años, con un diagnóstico de 55% en etapa avanzada.

En las mujeres mexicanas, a partir del año 2006, el carcinoma mamario se convirtió en la primera causa de muerte por cáncer.

En el UNEME-DECICAM en la ciudad de Toluca, no existen datos sobre la correlación clínica, imagenológica, histopatológica y molecular de dicho cáncer, además, la población femenina desconoce el grado de mortalidad, por lo que es de vital importancia que las mujeres en edad fértil y población en general sean informadas de las secuelas que puede ocasionar el cáncer de mama.

La aplicabilidad de este protocolo se enfoca en obtener datos en cuanto a la correlación clínica, imagenológica, histopatológica y molecular de incidencia actuales de cáncer de mama en el IMIEM, con el fin de promover en las poblaciones medidas preventivas, una detección oportuna de factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento oportuno.

Establecido el diagnóstico, las pacientes deben ser seguidas por los correspondientes especialistas que instauren el tratamiento médico oportuno dependiendo de la estadificación de este. Las pacientes deben ser posteriormente evaluadas, para valorar su evolución y riesgo de metástasis.

El diagnóstico oportuno de cáncer de mama constituye uno de los desafíos más importantes, por su alto grado de mortalidad.

La tendencia ascendente de los tumores malignos observada en México, además de la falta de información para identificar grupos de población de riesgo elevado, constituye un enorme reto para el Sistema Nacional de Salud. Este organismo debe aplicar programas de detección oportuna e instruir acciones preventivas para resolver aspectos relacionados con la atención deficiente y la gran demanda de usuarios, alto costo y falta de recursos e insumos para su atención. Todo esto convierte al cáncer en un asunto prioritario de salud pública en México.

La importancia entonces reside en el diagnóstico y tratamiento temprano, para así disminuir las complicaciones tanto para la paciente y su entorno familiar. Los avances en los últimos años permiten disminuir la morbimortalidad, pero para ello la educación y prevención es fundamental.

Las actividades de prevención incluyen la comunicación educativa a la población para el conocimiento de los factores de riesgo y así promover en los habitantes estilos de vida sanos que contribuyan a disminuir la morbilidad por el cáncer de la mama, así como fomentar la demanda de la detección temprana con el objeto de mejorar la oportunidad del diagnóstico y tratamiento.

La importancia del diagnóstico temprano de cáncer de mama estriba en poder hacer un tratamiento oportuno y adecuado, así como enviar a tercer nivel en caso de mayor invasión o metástasis.

6. HIPÓTESIS.

Existe correlación entre la clínica, imagenología, histopatología y molecular en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en UNEME-DEDICAM, de acuerdo a lo reportado en la literatura nacional.

Hipotesis Nula

No hay correlación entre la clínica, imagenología, histopatología y molecular en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en UNEME-DEDICAM, de acuerdo a lo reportado en la literatura nacional.

7. OBJETIVOS.

7.1 Objetivo general.

Determinar cuál es la correlación que existe entre la clínica, imagenología, histopatología y molecular en pacientes con cáncer de mama.

7.2 Objetivos específicos.

1. Identificar los diferentes tipos de cáncer en UNEME-DEDICAM.
2. Conocer el estadio diagnóstico más frecuente en la población estudiada.
3. Identificar si existe diferencia significativa de factores de riesgo con los distintos tipos de cáncer de mama.
4. Determinar si existe diferencia significativa entre el puntaje del sistema BIRADS y el tipo de cáncer de mama.
5. Determinar si existe diferencia significativa entre el puntaje del sistema BIRADS y el estadio diagnóstico.
6. Determinar si existe diferencia significativa entre la clínica y el diagnóstico de cáncer de mama.
7. Identificar si existe diferencia significativa entre los tipos de cáncer de mama y el diagnóstico molecular.
8. Determinar si existe diferencia significativa entre los tipos histopatológicos de cáncer de mama y los grupos de edad.

8. MATERIAL Y MÉTODO.

8.1 Diseño de estudio.

Observacional, Prospectivo, Analítico, Transversal.

8.2 Operalización de Variables.

Variables epidemiológicas, clínicas e histopatológicas

Nombre de la variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad registrada en expediente.	Cuantitativa discreta.	Años
Antecedente heredofamiliar	Enfermedades relacionadas entre los miembros de familia.	Familiar de 1er grado con cáncer de mama.	Cualitativa nominal.	Presencia o ausencia.
Hormonales Orales combinados	Píldoras combinadas que contienen tanto progestina como estrógeno.	Usuarías actuales o que usaron AOC durante cierto periodo.	Cualitativa nominal.	Positivo / negativo
Terapia de reemplazo hormonal	Tratamiento puede prevenir las molestias causadas por la disminución de hormonas en Menopausia.	THR con estrógeno y progesterona por más de 5 años.	Cualitativa nominal.	Positivo / negativo.
Menarca	Primera menstruación que tiene la mujer.	Menarca < 12 años.	Cualitativa nominal.	Numérica
Menopausia	Cese permanente de la menstruación, después de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas.	Menopausia > 52 años.	Cualitativa nominal.	Numérica
Tabaquismo	Enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas por uso de nicotina.	Relación que tiene el tabaquismo con cáncer de mama.	Cualitativa nominal.	Positivo / negativo.
Sobrepeso	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	IMC >25.	Cualitativa nominal.	Numérico
Gesta	Número de embarazos que ha tenido la paciente	Número de embarazos al momento del	Cualitativa nominal.	Numérico

		interrogatorio		
Lactancia	Alimentación exclusiva que comienza en el nacimiento con leche producida en el seno materno.	Periodo de lactancia materna.	Cualitativa nominal.	Periodo: <12 meses >12 meses
Implantes mamarios	Dispositivos médicos inventados para mejorar la forma de la mama o para crear un volumen mamario ausente o distorsionado por diferentes causas.	Aparición de cáncer por implantes mamarios de silicona.	Cualitativa nominal.	Presencia o ausencia.
Alcoholismo	Enfermedad crónica y habitualmente progresiva producida por la ingestión excesiva de alcohol etílico.	Consumo regular de 20 a 40g diarios de alcohol en mujeres y de 40 a 60g diarios en varones.	Cualitativa nominal.	Presencia o ausencia.
Tipo de tejido denso.	Aspecto del tejido mamario en una mamografía.	Los niveles de densidad con frecuencia se registran en el informe de tu mamografía mediante letras.	Cualitativa ordinal.	Tipo A Tipo B Tipo C Tipo D
Tamaño	Es la dimensión, el cuerpo, el grosor, la medida o el espesor de algo.	Tamaño de tumor.	Cuantitativa discreta.	Tamaño en cms.
Afectación ganglionar	Presencia de células cancerígenas en ganglios linfáticos.	La afectación ganglionar constituye un factor pronóstico importante.	Cualitativa nominal.	Presencia o ausencia.
Ultrasonido	Método para obtener imágenes del interior del cuerpo humano mediante ondas de sonido.	Estudio complementario de tamizaje para detección de cáncer de mama.	Cualitativa ordinal.	BIRADS 0 1 2 3 4 5
Mastografía	Exploración diagnóstica de imagen por rayos X de la glándula mamaria.	Estudio de tamizaje para detección de cáncer de mama en mujeres >40 años.	Cualitativa ordinal.	BIRADS 0 1 2 3 4 5
Biopsia	Examen microscópico de un trozo de tejido o una parte de líquido orgánico	Procedimiento a realizar en lesiones	Cualitativa nominal.	Positiva / Negativa.

	que se extrae de un ser vivo.	sospechosas de cáncer de mama.		
Histopatología	Estudio histológico de los tejidos enfermos.	Estándar de oro para confirmar el diagnóstico de cáncer de mama.	Cualitativa nominal.	Positivo / Negativa.

8.3 Universo de trabajo y muestra.

Pacientes que acudan y se detecte cáncer de mama durante 1 año exclusivamente en UNEME-DEDICAM.

- Criterios de inclusión: Pacientes a quien se explore, se realiza imagenología, biopsia con resultado por histopatología positivo e inmunohistoquímica.

- Criterios de exclusión: Pacientes que no cumplan con el expediente médico completo.

8.4 Instrumento de investigación

“Hoja de recolección de datos”

8.5 Desarrollo del proyecto

Expedientes clínicos.

8.6 Límite de tiempo y espacio

Durante 1 año en UNEME-DEDICAM TOLUCA.

8.7 Cronograma de actividades

2019	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero 2020	Febrero -Julio 2020	Agosto 2020	Septiembre 2020
Búsqueda de información	X	X					
Presentación		X					
Aprobación de protocolo		X					
Registro					X		
Recolección de datos					X		
Interpretación de datos						X	X
Entrega de protocolo de tesis finalizado.							X

8.8 Diseño de análisis estadístico.

Prueba de normalidad: Para el análisis de la primer fase del estudio se realizó la prueba de Kolmogorow-Smirnov, una vez formados los grupos de intervención se analizaron los datos con la prueba Shapiro-Wilk.

Descriptivo: En el caso de las variables cuantitativas, se obtuvo el promedio \pm desviación estándar (DE) de acuerdo con la distribución paramétrica. Las variables nominales se presentan como números o porcentajes. En el caso de variables nominales o categóricas se realizó chi cuadrada para las comparaciones entre los grupos de intervención.

Inferencial: Para realizar las comparaciones entre los grupos de acuerdo con el tipo de carcinoma se realizó ANOVA de una vía.

Un valor $p \leq 0.05$ e IC al 95% fue considerado como significativo. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 21.0.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Previo al inicio del estudio se deberá contar con la aprobación del comité de ética e investigación, así como del comité de investigación en salud y la firma de consentimiento informado por parte de la paciente.

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con lo establecido en la declaración de Helsinki y la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

1. En la declaración de Helsinki de la asociación Médica Mundial se establece:

a. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

b. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

c. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

d. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

e. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo

conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

f. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

2. La ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud ha establecido:

a. De acuerdo con el artículo 13: En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

b. Según el artículo 17, fracción I Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta

3. Además de cumplir con los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA-2012 que establece los criterios para la ejecución de los proyectos de investigación para la salud.

4. Se tomaron en cuenta la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA-2012 del expediente clínico.

5. Fue aprobado por el comité de ética e investigación del hospital.

10. RESULTADOS.

Características generales de la población

La presente investigación incluyó un total de 130 pacientes con cáncer de mama de UNEME-DEDICAM. En la tabla 8 se muestran las características generales de la población incluida. Se observó una edad promedio de 54 años, el 79% se dedican exclusivamente a actividades relacionadas con el hogar, 10% son comerciantes o empleadas, el 10% de las mujeres evaluadas son analfabetas, el 43% tienen escolaridad menor o igual a primaria, el 30% secundaria, el 13% bachillerato y sólo el 4% licenciatura.

Tabla 8. Características generales de la población de UNEME-DECICAM.

Característica	Valor
Pacientes, n	130
Características generales	
Edad (años)	54 ± 14
Ocupación, n (%)	
Hogar	102 (79%)
Comerciante	13 (10%)
Empleada	13 (10%)
Otros	2 (1%)
Escolaridad, n (%)	
Analfabeta	13 (10%)
Primaria o menos	55 (42%)
Secundaria	39 (30%)
Bachillerato	18 (14%)
Licenciatura	5 (4%)

Fuente: expedientes clínicos de UNEME-DEDICAM.

Presencia de factores de riesgo para cáncer en la población

En la Tabla 9 se muestran la descripción de diversos factores de riesgo relacionados a cáncer de mama. Se observó un promedio de embarazos de 4 ± 2 , el inicio de la menarca fue a los 12.6 ± 1.4 , el 59% había iniciado la etapa de menopausia con edad promedio de inicio de 47.6 ± 5.8 , el 80% tenía sobrepeso u obesidad, 12% fumaba y 19% ingería bebidas con alcohol, el 13% tuvo antecedentes familiares de cáncer, 16% tomaba AOC, el 32% de las pacientes no dio lactancia.

Tabla 9. Presencia de factores de riesgo para cáncer de mama en la población de UNEME-DEDICAM

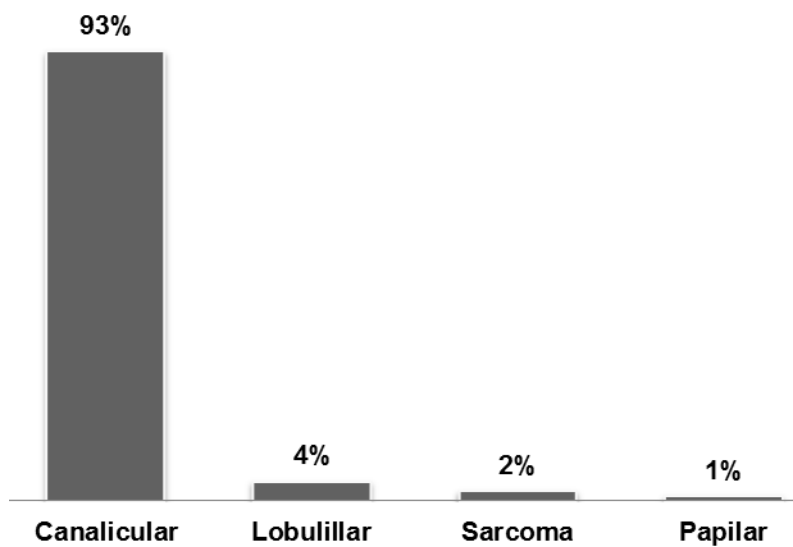
Característica	Valor
Pacientes, n	130
Factores de riesgo para Ca de mama	
Embarazos (número)	4 ± 2
Menarca (años)	12.6 ± 1.4
Menopausia, n (%)	77 (59)
Edad de inicio (años)	47.6 ± 5.8
Índice de masa corporal, (kg/m ²)	28.0 ± 4.7
Normal, n (%)	25 (19)
Desnutrición, n (%)	1 (1)
Sobrepeso u obesidad, n (%)	104 (80)
Tabaquismo, n (%)	15 (11)
Alcoholismo, n (%)	25 (19)
Antecedentes familiares, n (%)	17 (13)
Uso THR, n (%)	0 (0)
Uso de AOC, n (%)	20 (15)
No dieron lactancia, n (%)	42 (32)
Lactancia (meses)	10 ± 3

Abreviaturas: Ca, cáncer de mama; THR, Terapia Hormonal de Reemplazo; AOC, anticonceptivos orales combinados. Fuente: expedientes clínicos de UNEME-DEDICAM.

Frecuencia de los tipos de cáncer de mama en la población de estudio

En la Gráfico 1 se muestra la frecuencia observada de los tipos de cáncer en nuestra población de estudio. Se observó que de las 130 pacientes el 93% fue de tipo canalicular, el 4% fue lobulillar, el 2% fue sarcoma y sólo el 1% fue papilar.

Gráfico 1. Frecuencia de los diferentes tipos de cáncer de mama en la población del Instituto materno infantil del Estado de México

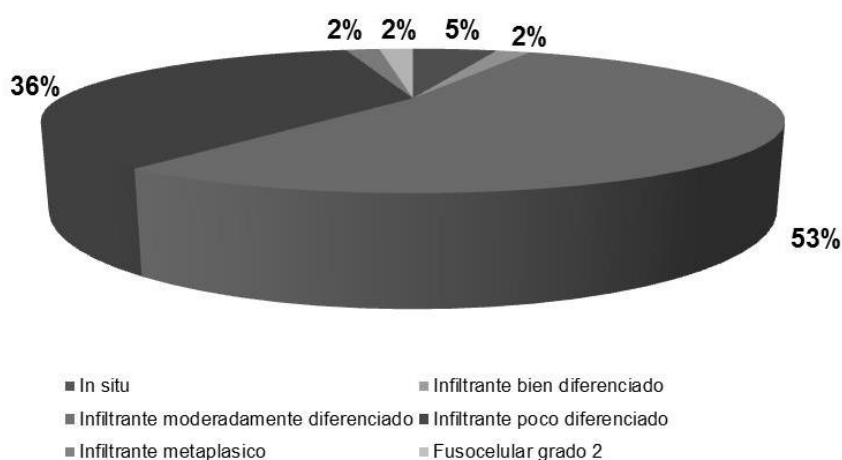


Fuente: expedientes clínicos de UNEME-DEDICAM

Frecuencia del grado histológico de diferenciación en la población de estudio

En la Gráfico 2 se muestran los porcentajes del grado histológico de diferenciación observado en las pacientes con cáncer de mama. El grado más frecuente fue el infiltrante moderadamente diferenciado (53%), el 36% fue infiltrante poco diferenciado, el 5% in situ, el 2% fue del infiltrante metaplásico y una proporción similar del infiltrante bien diferenciado y fuso-celular grado 2.

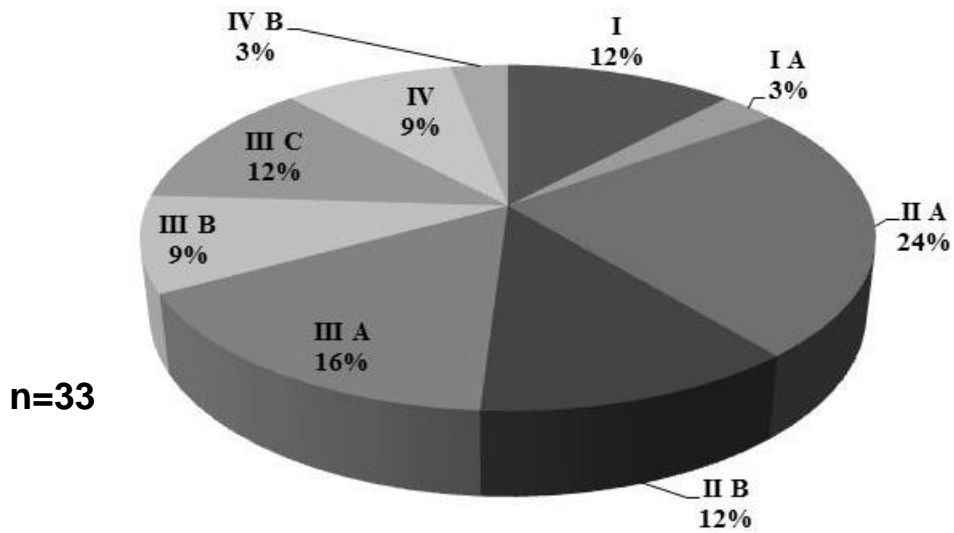
Gráfico 2. Frecuencia del grado histológico de diferenciación en la población de estudio



Estadio diagnóstico de la población estudiada

Se identificó el estadio diagnóstico de 33 pacientes los cuales se describen en el Gráfico 3. Se observó de manera general que el estadio más frecuente fue la etapa II A (24%), seguido de la etapa III A (16%) y con el 12% cada una la etapa I, II B, y III C.

Gráfico 3. Estadio diagnóstico del cáncer de mama en la población general



Factores de riesgo y tipo de cáncer de mama.

En la Tabla 10 se muestra la comparación de los factores de riesgo evaluados de acuerdo a los tipos de cáncer. Se observaron diferencias significativas al comparar el cáncer canalicular vs lobulillar y otros tipos de cáncer en las siguientes variables: menopausia (92% vs 5% y 3%, respectivamente), presencia de sobrepeso u obesidad (92% vs 5% y 3%, respectivamente), alcoholismo (88% vs 4% y 1%, respectivamente), no dio lactancia (93% vs 5% y 2%, respectivamente). Mientras que, al comparar el cáncer canalicular vs lobulillar se observaron diferencias en la frecuencia de antecedentes familiares (94% vs 6%) y en el uso de los anticonceptivos orales combinados (95% vs 5%)

Tabla 10. Comparación de los factores de riesgo de acuerdo con el tipo de cáncer de mama en UNEME-DEDICAM

Factor	Tipo de cáncer de mama		
	Canalicular	Lobulillar	Otros ¹
Pacientes, n (%)	122 (94)	5 (4)	3 (2)
Edad (años)	54 ± 14	58 ± 17	49 ± 10
Embarazos (número)	4 ± 2	3 ± 1	4 ± 2
Menarca (años)	13 ± 1	12 ± 1	13 ± 1
Menopausia, n (%)	71 (92)	4 (5) ^a	2 (3) ^a
Edad de inicio (años)	47 ± 6	51 ± 6	49 ± 1
Índice de masa corporal, (kg/m ²)	27.9 ± 4.7	29.0 ± 1.8	32.1 ± 5.5
Normal, n (%)	25 (100)	0 (0)	0 (0)
Desnutrición, n (%)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Sobrepeso u obesidad, n (%)	96 (92)	5 (5) ^a	3 (3) ^a
Tabaquismo, n (%)	15 (100)	0 (0)	0 (0)
Alcoholismo, n (%)	22 (88)	1 (4) ^a	2 (1) ^a
Antecedentes familiares, n (%)	16 (94)	1 (6) ^a	0 (0)
Uso de TRH, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Uso de AOC, n (%)	19 (95)	1 (5) ^a	0 (0)
No dio lactancia, n (%)	39 (93)	2 (5) ^a	1 (2) ^a
Período de lactancia (meses)	10 ± 3	10 ± 3	9 ± 4

¹Otros: papilar y sarcolema. Abreviaturas: THR, terapia hormonal de reemplazo; AOC, anticonceptivos orales combinados. ^a p<0.05 vs canalicular. Fuente: expedientes clínicos de UNEME-DEDICAM.

Puntaje del sistema BIRADS y el tipo de cáncer de mama

En la tabla 11 se muestra la comparación entre el puntaje del sistema BIRADS y el tipo de cáncer de mama. Se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar el tipo de cáncer de mama canalicular vs lobulillar (4.8 ± 0.4 vs 4.4 ± 0.5), respectivamente y lobulillar vs otros tipos (4.4 ± 0.5 vs 5.0 ± 0.0), respectivamente.

Puntaje del sistema BIRADS	Tipo de cáncer de mama		
	Canalicular	Lobulillar	Otros ¹
Pacientes, n (%)	121 (94)	5 (4)	3 (2)
Sistema BIRADS (puntaje)	4.8 ± 0.4	4.4 ± 0.5^a	5.0 ± 0.0^b

¹Otros: papilar y sarcolema. ^a $p < 0.05$ vs canalicular; ^b $p < 0.05$ vs lobulillar.

Fuente: expedientes clínicos de UNEME-DECICAM.

Puntaje del sistema BIRADS y el estadio diagnóstico del cáncer de mama

De las 33 pacientes en quienes se identificó el estadio diagnóstico del cáncer de mama se muestra el puntaje obtenido del sistema BIRADS en la Tabla 12. Y de acuerdo a la etapa del cáncer de mama el puntaje obtenido en todos los grupos fue de 5.0. Por lo tanto, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 12. Comparación del estadio diagnóstico del cáncer de mama con el puntaje del sistema BIRADS

Estadio diagnóstico	n	Puntaje del sistema BIRADS
I	4	5.0
I A	1	5.0
II A	8	5.0
II B	4	5.0
III A	5	5.0
III B	3	5.0
III C	4	5.0
IV	3	5.0
IV B	1	5.0

Clínica y tipo de cáncer de mama

De acuerdo a las comparaciones realizadas se observó una diferencia estadísticamente significativa en todas las variables de la clínica entre el cáncer canalicular vs lobulillar, así como al realizar las comparaciones entre el cáncer canalicular vs otros tipos de cáncer de mama.

Tabla 13. Comparación entre los tipos de cáncer y la clínica de las pacientes con cáncer de mama

Clínica	Tipo de cáncer de mama		
	Canalicular	Lobulillar	Otros ¹
Pacientes, n (%)	121 (94)	5 (4) ^a	3 (2) ^a
Asintomática	1 (100)	0 (0) ^a	0 (0) ^a
Tumoración	90 (95)	2 (2) ^a	3 (3) ^a
Tumoración, inflamación	6 (0)	0 (0) ^a	(0) ^a
Tumoración, dolor	9 (90)	1(10) ^a	0 (0) ^a
Tumoración, retracción pezón	9 (82)	2 (18) ^a	0 (0) ^{a,b}
Tumoración, retracción pezón, inflamación	4 (100)	0 (0) ^a	0 (0) ^a
Úlcera, retracción pezón	2 (100)	0 (0) ^a	0 (0) ^a

¹Otros: papilar y sarcolema. ^a $p < 0.05$ vs canalicular; ^b $p < 0.05$ vs lobulillar.

Fuente: expedientes clínicos de UNEME-DECICAM.

Factores de riesgo y diagnóstico molecular.

La comparación de los factores de riesgo de acuerdo con el diagnóstico molecular se realizó en 34 pacientes con carcinoma de las 131 incluidas en la investigación. En la Tabla 4 se describe dicha comparación. En las mujeres con diagnóstico Luminal A (RE+RP+HER2-) vs Mixto (RE+RP+HER2+) y otros tipos de diagnóstico se observó mayor porcentaje inicio de menopausia (41% vs 32% y 27%, $p<0.05$), sobrepeso u obesidad (40% vs 33% y 27%, $p<0.05$), uso de anticonceptivos orales (57% vs 14% y 29%, $p<0.05$) y lactancia (42% vs 26% y 32%, $p<0.05$), respectivamente.

Tabla 11. Comparación de los factores de riesgo de acuerdo con el diagnóstico molecular en pacientes con cáncer de mama de UNEME-DEDICAM.

Factor	Diagnóstico molecular		
	Luminal A (RE+RP+HER2-)	Mixto (RE+RP+HER2+)	Otros tipos de diagnóstico ^a
Pacientes, n (%)	14 (41)	11 (32)	9 (27)
Edad (años)	57 ± 13	47 ± 8	53 ± 8
Embarazos (número)	4 ± 2	3 ± 2	4 ± 2
Menarca (años)	12 ± 1	12 ± 2	13 ± 2
Menopausia, n (%)	9 (41)	7 (32)*	6 (27)*
Edad de inicio (años)	47 ± 4	44 ± 6	46 ± 5
Índice de masa corporal, (kg/m ²)	28.2 ± 4.3	29.1 ± 4.8	27.8 ± 3.7
Normal, n (%)	2 (50)	1 (25)*	1 (25)*
Sobrepeso u obesidad, n (%)	12 (40)	10 (33)*	8 (27)*
Tabaquismo, n (%)	1 (1)	0 (0)	3 (75)*
Alcoholismo, n (%)	3 (30)	4 (40)*	3 (30) [‡]
Antecedentes familiares, n(%)	1 (25)	1 (25)	2 (50)
Uso de AOC, n (%)	4 (57)	1 (14)*	2 (29)*
Lactancia, n (%)	8 (42)	5 (26)*	6 (32)*
Lactancia (meses)	11 ± 2	11 ± 3	9 ± 3

Abreviaturas: CCI, carcinoma canicular infiltrante; AOC, anticonceptivos orales combinados. ^aRE-RP+HER2-, RE-RP+HER2+, RE+RP-HER2+, RE-RP-HER2+. * $p<0.05$ vs RE+RP+HER2-; [‡] $p<0.05$ vs RE+RP+HER2+. Fuente: expedientes clínicos de UNEME-DEDICAM.

Tipos de cáncer de mama y el diagnóstico molecular

En la Tabla 12 se muestra la asociación entre los tipos de cáncer de mama y el diagnóstico molecular. En las pacientes con cáncer canalicular se observó una diferencia entre el diagnóstico luminal A vs mixto (42% vs 30%, $p<0.05$) y al comparar el diagnóstico luminal A vs otros tipos (42% vs 27%, $p<0.05$). Mientras que, las pacientes con cáncer lobulillar se observó una diferencia al comparar el diagnóstico luminal A vs mixto (100% vs 0%, $p<0.05$) y al comparar el diagnóstico otros tipos vs mixto (0% vs 100%, $p<0.05$).

Tabla 12. Asociación entre los tipos de cáncer de mama y el diagnóstico molecular

Factor	Diagnóstico molecular		
	Luminal A (RE+RP+HER2-)	Mixto (RE+RP+HER2+)	Otros tipos de diagnóstico ¹
Pacientes, n (%)	14 (41)	11 (32)	9 (27)
Canalicular, n (%)	14 (42)	10 (30) ^a	9 (27) ^a
Lobulillar, n (%)	0 (0)	1 (100) ^a	0 (0) ^b

¹Otros tipos de diagnóstico; RE-RP+HER2-, RE-RP+HER2+, RE+RP-HER2+, RE-RP-HER2+. ^a $p<0.05$ vs RE+RP+HER2-; ^b $p<0.05$ vs RE+RP+HER2+. Fuente: expedientes clínicos de UNEME-DEDICAM.

Tipos de cáncer de mama y grupos de edad

En la Tabla 13 se muestra la asociación entre los tipos de cáncer de mama y los grupos de edad. En cualquier tipo de cáncer identificado se observó una mayor frecuencia de mujeres con edad menor o igual a 50 años de edad.

Tabla 13. Asociación entre los tipos de cáncer de mama y los grupos de edad.

Tipos de cáncer	Grupos de edad		
	≤50 años	51-59 años	≥60 años
Pacientes, n (%)	60 (46)	30 (23)	40 (31)
Canalicular, n (%)	57 (47)	28 (23) ^a	37 (30) ^a
Lobulillar, n (%)	2 (40)	0 (0) ^a	3 (60) ^a
Otros tipos ¹	1 (33)	2 (66) ^a	0 (0) ^{a, b}

¹Otros tipos; papilar y sarcolema. ^a $p < 0.05$ vs ≤50 años; ^b $p < 0.05$ vs 51-59 años.
Fuente: expedientes clínicos de UNEME-DEDICAM.

Puntaje del sistema BIRADS con edad, gesta, menarca, menopausia e índice de masa corporal

En la Tabla 12 se muestra el análisis de correlación de las variables evaluadas; cabe resaltar que no se observó ninguna correlación entre el sistema BIRADS y la edad, menarca, tiempo de inicio de la menopausia e IMC. Sólo una tendencia a menor número de embarazos con un menor puntaje del sistema BIRADS.

Tabla 12. Correlación entre el puntaje del sistema BIRADS con edad, número de embarazos, menarca, menopausia e índice de masa corporal

Parámetro	r	P
Edad, años	0.14	0.09
Embarazos (número)	-0.16	0.06
Menarca (años)	-0.03	0.66
Menopausia (años)	0.11	0.31
Índice de masa corporal (kg/m ²)	-0.007	0.94
Tiempo de lactancia (meses)	0.02	0.85

Abreviaturas: r, correlación de Pearson. Fuente: expedientes clínicos de UNEME-DEDICAM.

11. DISCUSIÓN

Estudios recientes han relacionado de forma directa el padecimiento de la obesidad con diversos tipos de cáncer afectando tejidos blandos como esófago, páncreas colón, endometrio, ovario y mamá (35). Este último, en nuestro estudio se relacionó con la alta incidencia de pacientes con sobrepeso y obesidad, donde el 80% reportaban exceso de peso.

No obstante, estos hallazgos aún no son totalmente confirmatorio dado que en un metaanálisis realizado en más de 6000 pacientes el IMC con respecto al receptor estrogénico presentó una relación inversa en edades tempranas, aunque cuando la mujer estaba ya en el periodo de menopausia esta relación era directa. Posiblemente estos datos obtenidos en dicho metaanálisis los autores los asociaban con las adaptaciones metabólicas y hormonales propias de la mujer (36) (37), sin embargo, no se descarta el papel micro inflamatorio de la obesidad que presentan estas pacientes que se ha relacionado con una mayor angiogénesis y tumoraciones en mama (38).

Por otro lado, entre los factores ya descritos en la literatura se establece que las pacientes que presentan su menarca antes de los 12 años y la menopausia después de los 52 años presentan un riesgo incrementado (39). Específicamente estos dos datos difieren de la población puesto que la edad promedio de inicio de la menstruación en las pacientes fue a los 12.6 años en promedio y la aparición de la menopausia a los 47.6 ± 5.8 años.

Entre otros factores sustancias como el tabaco, el alto consumo de carbohidratos que además de estar asociado con la obesidad pareciera tener un papel importante en estas pacientes y la exposición a bebidas embriagantes se han asociado con este padecimiento (40). Entre los resultados las pacientes mostraron una afinidad a bebidas embriagantes con el 19% y el 12% de fumadoras, aunque estos datos no fueron concluyentes entorno a la densidad

mamaria que se ha descrito como un factor de riesgo entorno al padecimiento de interés.

La densidad mamaria se ha asociado con el padecimiento de cáncer, sin embargo, cuando la densidad aumenta la mastografía la cual es y ha sido utilizada como una técnica de tamizaje temprano pierde sensibilidad para realizar un prediagnóstico, pasando de un 63-98% a 30-48% (41). Por lo cual se sugiere a las pacientes realizar o a el equipo médico una biopsia el cual es el “*gold standard*” para el diagnóstico diferenciado de cáncer de mamá. En la presente población destacó que las pacientes con carcinoma canalicular infiltrante no diferenciado el 50% tenían una alta densidad que de acuerdo con la “*Breast Imaging Reporting and Data System report*” (42) presentan una alta incidencia de malignidad entre el 50 y 95% lo que concuerda con nuestros datos.

En torno a la densidad, en otros trabajos realizados con el objetivo de fortalecer la hipótesis para que el personal de salud busque mayores alternativas de diagnóstico entorno a esto fue realizada en la ciudad de León, donde aún hoy el cáncer de mama sigue siendo el principal padecimiento oncológico en mujeres, aunque su detección temprana ha aumentado de forma significativa; destacaron que una mayor densidad se asoció con 4.7 veces más de desarrollar un carcinoma (39). Por lo que demostraron la importancia de técnicas como las usadas en el presente que no sólo se limitó a imagen y las pacientes fueron sometidas a exámenes de histopatología y biología molecular.

En cuanto a los estudios de biología molecular sólo se obtuvieron datos de 32 pacientes positivas a genes de BCRA 1 y BCRA 2 de las cuales presentaron un mayor frecuencia del genotipo Luminal A (RE+RP+HER2-) además de que presentaron el inicio de la menopausia antes que las pacientes sin estos estudios y destacó que todas sin exclusión presentaron sobrepeso u obesidad, usaban anticonceptivos orales y dieron lactancia materna, que han sido factores

asociados con el padecimiento en revisiones sistemáticas de gran envergadura donde se ha tratado de dilucidar la relación del cáncer de mama con todas las variantes (40).

En relación con el objetivo del presente es de destacar que en los dos diagnósticos con mayor frecuencia fue el carcinoma canicular infiltrante poco diferenciado y estas pacientes presentaban una edad menor vs sus pares con otros diagnósticos, además de que tuvieron un menor número de embarazos. Por su parte el carcinoma canicular infiltrante moderadamente diferenciado destacó que la población fumaba, ingería bebidas embriagantes y presentaba antecedentes familiares de cáncer, mismos datos que de forma genérica se han relacionado con el padecimiento, sin embargo, aún faltan datos específicos para cada población a fin de establecer la relación específica en estas (40). Además, destacó que el IMC, menarca, tiempo de inicio de la menopausia y el tamaño de la mastografía no se relacionó en la población de estudio.

Finalmente, hasta donde sabemos este es uno de los primeros esfuerzos como los ya realizados en la ciudad de León en torno al cáncer de mama, por lo que reconocemos que entre las fortalezas se encuentra el subanálisis molecular que se le aplica a las pacientes en UNEME-DEDICAM, la inclusión y diferenciación del tipo de cáncer a través de las diversas técnicas disponibles en el instituto.

Aunque, también reconocemos que entre las debilidades destaca la falta del seguimiento de las pacientes y la complementariedad con la respuestas a tratamiento o no de estas a fin de iniciar con una descripción profunda de la población mexicana. Por lo anterior sugerimos que se incluyan en posteriores análisis el seguimiento, terapias y se comience con la estructura de planes más allá de la mastografía para el diagnóstico temprano como se ha logrado hasta ahora, sino que se trate a la obesidad como probable problema causante de cáncer de mama.

CONCLUSIONES.

- El promedio de embarazos fue de 4, el inicio de la menarca fue a los 12.6, más de la mitad había iniciado la etapa de menopausia con edad promedio de inicio de 47.6 ± 5.8 , el 80% tenía sobrepeso u obesidad, 12% fumaba y 19% ingería bebidas con alcohol, el 13% tuvo antecedentes familiares de cáncer, 16% tomaba AOC, más de 2/3 partes dio lactancia con un tiempo promedio de 10 meses.
- El cáncer más común fue el carcinoma canicular infiltrante moderado diferenciado.
- Las mujeres con carcinoma canicular infiltrante poco diferenciado son más jóvenes y tuvieron un menor número de embarazos.
- Un mayor porcentaje de mujeres con carcinoma canicular infiltrante moderadamente diferenciado inició la etapa de menopausia, tenía sobrepeso u obesidad, fumaba, ingería bebidas con alcohol, tenía antecedentes familiares con cáncer y dio lactancia.
- No se correlacionó el sistema BIRADS con edad, menarca, tiempo de inicio de la menopausia e IMC. Pero se observó tendencia baja de correlación de menor puntuación en BIRADS con menor número de embarazos.
- Una mayor frecuencia de mujeres con diagnóstico de cáncer tipo Luminal A (RE+RP+HER2-) presentaron inicio de menopausia, tenían sobrepeso u obesidad, usaban anticonceptivos orales y dieron lactancia materna.

12. Bibliografía.

1. *Oncogenética: cánceres de mama hereditarios*. **Perre, P. Vande**. Francia : El Sevier, 2019, El Sevier, págs. 1-14.
2. *AUTOEXAMEN DE MAMA: UN IMPORTANTE INSTRUMENTO DE PREVENCIÓN DEL CANCER DE MAMA EN ATENCION PRIMARIA DE SALUD*. **Ponce, Raysy Sardiñas**. La Habana, Cuba : Revista Habanera de Ciencias Médicas, 2009, Vol. 8.
3. **OMS**. Cáncer de mama: prevención y control. [En línea] 2008. <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>.
4. —. *Mexico Source: Globocan 2018*. 2020.
5. **INEGUI**. Defunciones de mujeres por tumor maligno de la mama por entidad federativa de residencia habitual de la persona fallecida y grupo quinquenal de edad, 2010 a 2017. [En línea] 2017. https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/pxweb/inicio.html?rxid=75ada3fe-1e52-41b3-bf27-4cda26e957a7&db=Mortalidad&px=Mortalidad_05.
6. **Cotran, Robbins y**. *Patología Estructural y Funcional*. España : El Sevier, 2015.
7. —. *Patología Humana*. España : El Sevier, 2013. 704-714.
8. **Moore, Keith**. *Embriología Clínica*. Barcelona, España : El Sevier, 2013. 41-51.
9. **Williams**. *Ginecología*. D.F. México : Mc Graw Hill, 2009. 269-286.
10. **Michael, Latarjet**. *Anatomía humana*. Buenos Aires, Argentina : Paramericana, 2005. 4º edición.

11. *Epidemiología del cáncer de mama*. **Espié, M.** Francia : El Sevier,EMC, 2020.
12. *Study on the Relationship Between Breast Cancer and Female Endocrine Conditions, Hormone Therapy and Oral Contraceptive Usage among Women in Yazd, Iran During 2006-2007*. **Rezaeisadrabadi, Mohammad.** Yazd, Iran : IDOSI Publications, Middle-East Journal of Scientific Research, 2011.
13. *Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México*. **Aguilar, M^a. J.** Granada, España : Nutrición Hospitalaria, 2012.
14. *Factores de riesgo y protectores asociados a l cancer de mama*. **T., Marco López.** Caracas, Venezuela : Revista Venezolana de Oncología, 2017.
15. *Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors and Those at High Risk for Breast Cancer*. **ROBERT L. REID, MD.** Canadá : CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, 2018, Vol. Wolters Kluwer Health.
16. **Ferrero, M. Barrueco.** *Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo*. Badalona, España : 4^a edicion, 2009.
17. *Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer*. **Lina S. Mørch, Ph.D.** Massachussets, USA. : The New England Journal of Medicine, 2017.
18. *Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis*. **Iodice, S.** Milán, Italy : El Sevier, Europan Journal of Cancer, 2010.
19. *Hormone therapy, mammographic density, and breast cancer risk*. **Martin, Lisa J.** Toronto, Canadá : El Sevier, Maturitas, 2009.

20. *The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society.* **Society, The North American Menopause.** s.l. : Menopause: The Journal of The North American Menopause Society, 2017.
21. *The Women's Health Initiative: evolving insights over 15 years.* **Society, The North American Menopause.** USA : Menopause: The Journal of The North American Menopause Society, 2017.
22. **NOM-041.** NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. [En línea] 2011. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5194157&fecha=09/06/2011.
23. *Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama en Segundo y Tercer nivel de Atención.* **GPC.** México : Secretaria de Salud, 2009.
24. *Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.* **1-170, Colima : s.n., 2019, Vol. Octava revisión.**
25. *Cáncer de mama metastásico.* **Beuzeboc, P. s.l. : El Sevier, EMC, 2015.**
26. *Cáncer de mama inflamatorio.* **Boussen, H. s.l. : El Sevier, EMC, 2017.**
27. *Cáncer de mama asociado al embarazo.* **Selleret, L. s.l. : El Sevier, 2017.**
28. *Dieta, obesidad y sedentarismo como factores de riesgo del cáncer de mama.* **Anaya, Carlos Antonio Oliva.** La Habana, Cuba : Revista Cubana de Cirugía, 2015.
29. *Lactancia Materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama.* **Cordero, M.^a J. Aguilar.** Granada, España : Nutrición Hospitalaria, 2010.

30. *Factores de riesgo para el cáncer de mama en México: revisión de estudios en poblaciones mexicanas y México-americanas.* Pérez, Erika Gabriela Grajales. Tijuana, Baja California : CES Salud Pública, 2014.
31. *Clasificación mastográfica y ultrasonográfica del BIRAS y su correlación con los hallazgos histopatológicos.* M, Acosta-Martinez. Estado de México : Ginecol Obstet Mex, 2016.
32. *Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness.* Weltch, H. Wilbert. Massachusetts, USA. : The New England Journal of Medicine, 2017.
33. Tabanera, Mercedes Torres. *INTERPRETACIÓN RADIOLÓGICA EN PATOLOGÍA MAMARIA.* Madrid, España : SERAM.
34. *Molecular classification of breast cancer.* Vuong, Darina. Berlin : Virchows Arch., 2014.
35. *Continuous Update Project: 2016.* Fund, World Cancer Research. London : UK: WCRF International;, 2016.
36. *Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium .* Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, et al. s.l. : J Natl Cancer Inst. , 2011, Vol. 103. 250-263..
37. *Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status.* Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. s.l. : Epidemiol , 2014, Vol. 36. 114-136.

38. *Obesity and Adverse Breast Cancer Risk and Outcome: Mechanistic Insights and Strategies for Intervention.* Picon-Ruiz, Morata-Tarifa, Janeiro J. Valle-Goffin. 378–397, s.l. : CA CANCER J CLIN, 2017, Vol. 67.

39. *Concordancia entre reporte BIRADS por radiología intervencionista y diagnóstico histopatológico en pacientes con biopsia de mama.* Ponce-Partida, Murillo-Ortiz, Rivera-Villanueva, Murguía-Pérez. 23, s.l. : Rev Mex Mastol, 2019; , Vol. 9. 44-52.

40. *State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment.* Gray JM, Rasanayagam S., Engel C, Rizzo J. 94, s.l. : Gray et al. Environmental Health, 2017, Vol. 16. 1-62.

41. *Diagnostic accuracy of mammography clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer.* Berg WA, Gutiérrez L, NessAiver MS, Carter WB, et al. 3, s.l. : Radiology , 2004, Vol. 233. 830-49..

42. *Actualidades en la detección oportuna de cáncer mamario: mastografía y ultrasonido.* . Ortiz de Iturbide MC, Carrasco-Ortiz A. s.l. : Acta Médica Grupo Angeles. , 2016; , Vol. 14: . S1-S16..