



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**INCIDENCIA DEL SUBTIPO MOLECULAR DE CANCER DE  
MAMA EN HALLAZGOS MAMOGRAFICOS BIRADS 4 Y 5  
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA 2017**

**PRESENTADA POR  
ERIKA PONCE ROBLES**

**ASESOR  
FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ  
2018**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual**  
**CC BY-NC-SA**

La autora permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**INCIDENCIA DEL SUBTIPO MOLECULAR DE CANCER DE MAMA  
EN HALLAZGOS MAMOGRAFICOS BIRADS 4 Y 5  
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA 2017**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
RADIOLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
ERIKA PONCE ROBLES**

**ASESOR  
DR.FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

**LIMA, PERÚ**

**2018**

## ÍNDICE

Pág.

Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	4
1.4 Justificación	4
1.4.1. Importancia	4
1.4.2. Viabilidad	5
1.5 Limitaciones	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	17
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>20</b>
3.1 Formulación de la hipótesis	20
3.2 Variables y su operacionalización	20
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>21</b>
4.1 Diseño metodológico	21
4.2 Diseño muestral	21
4.3 Procedimientos de recolección de datos	22
4.4 Procesamiento y análisis de datos	22
4.5 Aspectos éticos	22
<b>CRONOGRAMA</b>	
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Ficha de recolección de datos.	

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la situación problemática**

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública siendo la primera causa de casos nuevos y mortalidad por cáncer en mujeres adultas a nivel mundial. El cáncer mamario ha ido aumentando exponencialmente sobrepasando al cáncer cérvicouterino en varias regiones de Latinoamérica siendo la primera causa de muerte en neoplasias malignas de la mujer.<sup>1</sup>

En la actualidad; no se han podido revertir el incremento de los números de casos, de cáncer de mama, ocasionado por que no se ha podido modificar los factores de riesgo. Por ello, se ha documentado que la falta de lactancia, la edad temprana a la menarca, la edad tardía al primer embarazo, la nuliparidad y la edad tardía de la menopausia, son características propias de la mujer que incrementan el riesgo de desarrollarlo.<sup>2</sup>

Con la reciente decodificación del genoma humano y avances tecnológicos se espera que se pueda identificar mujeres con alto riesgo genético de cáncer mamario, para así poder buscar medidas y programas de tamizaje poblacional, para detectar precozmente alguna mutación sobre todo en los genes BRCA1 y BRCA2.<sup>2</sup>

El examen clínico, la mamografía y ecografía, son las principales herramientas para el diagnóstico precoz de cáncer mamario. En la evaluación y práctica clínica se ha observado que mujeres jóvenes con un grado de instrucción y estrato socioeconómico menor acuden para su evaluación significativamente en menos ocasiones. Los métodos de imagen son una herramienta indispensable en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama debido a que contribuyen de manera confiable a la detección de la enfermedad, así como a la evaluación

de los posibles sitios de metástasis. De esta manera, también es posible determinar el periodo libre de progresión, el cual depende en gran medida del subtipo molecular. Sobre los subtipos moleculares de esta enfermedad, diversos reportes señalan que las diferencias genéticas son evidentes al observar la historia natural de la enfermedad y a través de ella es posible discriminar grupos de pacientes con pronóstico y patrones de recurrencia distintos.

La utilización de la mamografía como tamizaje en mujeres mayores de 40 años, ha incrementado el diagnóstico de lesiones radiológicas y por lo tanto el número de biopsias quirúrgicas, siendo un costo sanitario.

Según las previsiones de la OMS; la incidencia y mortandad del cáncer de mama aumentaría en los próximos años. Siendo una cifra tentativa para el 2025 de hasta 2,5 millones de casos nuevos y 800 000 muertes.

La parte positiva está en que el manejo de cáncer de mama muestra diferentes opciones de tratamiento si se detecta en fases tempranas, por ello es necesario enfocar su detección temprana con la mayor precisión posible. Al aplicarlo en nuestro país podemos referir que representa el cáncer más frecuente en Lima y Arequipa. En los últimos 30 años ha incrementado su incidencia a 26.5 por 100000 mujeres(2004), y la tasa de mortalidad es de 9,3 por 100000. El Colegio Americano de Radiología ha estandarizado el estudio de las lesiones radiológicas mediante el sistema BI-RADS, que permite evaluar y clasificar las lesiones presentes en mama(sean estas palpables o no) y que son manifiestas a través de la mamografía y de acuerdo a sus características, calcificaciones, formas, realces, alteraciones anatómicas pueden brindar orientación para el diagnóstico.

La importancia de conocer las características mamográficas de lesiones BIRADS

4 Y 5 en mama y los resultados moleculares, nos permitirá conocer los patrones radiológicos que con más frecuencia se asocian a cáncer de mama en nuestro medio, y de esta manera podemos agudizar y ser más precisos al momento del diagnóstico imagenológico y aproximándonos al resultado anatomopatológico. La amplia utilización de la mamografía como método diagnóstico de cribado temprano del cáncer de mama nos lleva a la necesidad de conocer los patrones mamográficos de esta enfermedad.

En el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen no hay estudios que documenten la correlación entre los hallazgos mamográficos y los resultados moleculares en mujeres, se tomará como periodo de estudio el año 2017, y al realizar éste estudio conoceremos la relación entre los estudios mencionados. Lo cual permitirá establecer una relación real del comportamiento de las lesiones mamográficas y su resultado anatomopatológico y molecular.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la incidencia del subtipo molecular de cáncer de mama en hallazgos mamográficos BIRADS 4 y 5, Hospital Nacional Guillermo Almenara 2017?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Establecer la incidencia del subtipo molecular de cáncer de mama en hallazgos mamográficos BIRADS 4 y 5, Hospital Nacional Guillermo Almenara 2017.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Determinar los patrones de distribución de las microcalcificaciones en mamografía y el resultado molecular.
- Determinar las características mamográficas en pacientes con hallazgos BIRADS 4 Y BIRADS 5.
- Determinar las características mamográficas de los pacientes con resultado molecular positivo.
- Identificar la incidencia de la localización de la lesión del cáncer de mama en mamografía.

## **1.4Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

El cáncer de mama es actualmente un problema de salud pública debido a que ha ido aumentando su incidencia como causa de morbimortalidad en mujeres durante los últimos 30 años. Teniendo una incidencia de 20% entre 2008 y 2012 y un incremento de su mortalidad en 14%, con un total de 522 000 muertes en 2012, según la OMS.

Es la primera causa de mortalidad entre mujeres de 40 a 69 años; y representa un grupo heterogéneo de enfermedades con diversas manifestaciones clínicas, morfológicas y moleculares que repercuten en el diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento.

El avance de los diferentes métodos diagnóstico, pero principalmente los de inmunohistoquímica, han contribuido a optimizar el abordaje de las variantes inmunofenotípicas del cancer de mama. Al mismo tiempo, lo anterior ha conducido a caracterizar patrones específicos de comportamiento en relación a su capacidad de metastatizar dadas las diferencias moleculares. Las metástasis,

por su parte, son evaluadas mediante varios métodos de imagen, lo que permite el estadiaje, así como la determinación del sitio de presentación. Además, también es factible evaluar el periodo libre de progression, por lo que todos estos factores son fundamentales en el manejo multidisciplinario de las pacientes afectadas con cáncer de mama

Por ello, siendo el cáncer de mama uno de los problemas de salud, y teniendo a la mamografía para su diagnóstico temprano; con el presente estudios pretendemos establecer la incidencia de los subtipos moleculares con las características imagenológicas según criterios del BIRADS y así contribuir en la intervención en forma más oportuna en el diagnóstico de la enfermedad.

#### **1.4.2 Viabilidad**

El estudio es viable porque se dispone del tiempo suficiente y recursos necesarios, humanos, financieros y materiales para la investigación, además de tener acceso a las historias clínicas y resultados de anatomía patológica, sin incurrir en problemas éticos que afecten el estudio.

#### **1.5 Limitaciones**

Se considera limitación del estudio por ser una revisión retrospectiva de los informes de los estudios radiológicos mamográficos e histológicos .Estando sujeto además al error humano al momento de la interpretación.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

En el año 2015, se realizó una investigación de tipo transversal prospectiva, con una población de 531 pacientes, determinando la importancia de establecer los subtipos de cáncer de mama y su pronóstico; que concluyó en que subtipos de cáncer de mama difieren no solo en las características tumorales sino también en su comportamiento metastásico, lo que aumenta la posibilidad de que este conocimiento pueda ser utilizado para determinar la estrategia apropiada para el seguimiento de pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado.<sup>3</sup>

En el año 2010, se realizó un estudio longitudinal retrospectivo donde se incluyeron pacientes con cáncer de mama en etapa inicial diagnosticadas entre 1986 y 1992 con tejido de archivo, estableciendo como subtipos de cáncer de mama: Luminal A, luminal B, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico luminal / humano (HER2), HER2 enriquecido, basal y triple negativo (TN) no basal, donde la mediana de supervivencia en años de pacientes con metástasis a distancia fue de 2.2 (luminal A), 1.6 (luminal B), 1.3 (luminal / HER2), 0.7 (HER2 enriquecida) y 0.5 años (basal, P menor 0.001), concluyendo que los subtipos de cáncer de mama se asocian con distintos patrones de diseminación metastásica con diferencias notables en la supervivencia.<sup>4</sup>

En el año 2014, en Colombia se realizó una investigación transversal retrospectiva, que incluyó a 114 pacientes con diagnóstico de cáncer, determinando que la edad promedio con cáncer de mama fue 55 años. Los carcinomas de mama más frecuentes fueron los de tipo luminal A (38,5 %), luminal B (32,4 %), triple negativos (15,8 %) y HER2 enriquecidos (13,1 %).

Siendo los de tipo luminal tener mayor frecuencia, y ser tumores bien diferenciados, con bajo índice de proliferación (Ki-67). Además se encontró, que los carcinomas de mama de tipo triple negativo y HER2 enriched corresponden a tumores pobremente diferenciados, por expresar un índice elevado de proliferación celular, afectando a las mujeres premenopáusicas. <sup>5</sup>

El año 2012 en Perú se realizó una investigación de tipo longitudinal retrospectivo, con una población de 2047 pacientes, estableciendo la influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por la inmunohistoquímica en la recurrencia y metástasis de pacientes sometidas a tratamiento, se estableció que los subtipos de cáncer de mama mostraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de incidencia a 5 años con una frecuencia elevada en las de recurrencia local, y las de distancia de tipo HER2 (con un 2.42% y 31.72% respectivamente).<sup>6</sup>

El año 2014 se realizó un estudio de tipo longitudinal, con una población de 299 pacientes, determinando la importancia de establecer las divisiones moleculares de cáncer de mama como predictor de complejidad de la patología, dando como resultados en frecuencia de presentación: Subtipo luminal A, 70.6%; luminal B, 14.1%; ERBB2, 5.4%; y basal, 10.0%. Los subtipos ERBB2 y luminal B se asociaron con mayor frecuencia con enfermedad multicéntrica (25.0% y 26.2%), enfermedad multifocal (37.5% y 35.7%) y enfermedad axilar (50.0% y 45.2%); mientras que los cánceres de tipo luminales A con enfermedad multicéntrica, (10.9%), enfermedad multifocal (20.4%), enfermedad axilar, (22.7%), concluyendo que según la edad del paciente, tamaño del tumor y grado nuclear, los pacientes con tumores que sobreexpresan ERBB2 tenían 2,4 veces más probabilidades que los pacientes con tumores luminales A de tener enfermedad

multicéntrica ( $p = 0,016$ ), 2,0 veces más probable que enfermedad multifocal ( $p = 0,024$ ), 1.7 veces más probabilidades de tener afectación de piel y pezón ( $p = 0,013$ ), y 1.9 veces más probabilidades de tener enfermedad axilar ( $p = 0,011$ ).<sup>7</sup>

En el año 2015 en China, se realizó un artículo de revisión sobre cáncer de mama y subtipos moleculares, planteando que el cáncer de mama tiene una complejidad que abarca múltiples tumores, cada una caracterizada por morfología, comportamiento e implicaciones clínicas distintas. Además de mostrar sus valores pronósticos y predictivos de severidad, lo que complica la adecuada comprensión por la heterogeneidad que presenta.<sup>8</sup>

En el año 2015 en Cuba, se ejecutó una investigación de tipo serie de casos, correlacional y prospectivo, teniendo una población de 94 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en un Hospital Universitario desde enero de 2013 a junio de 2014, determinando que en los hallazgos mamográficos se concentraron en la categoría BI-RADS 4C siendo su característica imágenes radiopacas de contornos mal definidos, irregulares o espiculadas. Además se encontró en mayor frecuencia las calcificaciones pleomórficas y los nódulos espiculados de alta densidad, concluyendo que el carcinoma típico se manifiesta en la mamografía como una asimetría focal o masa y son sospechosos de malignidad la forma irregular con márgenes espiculados y la alteración de la arquitectura. Por lo tanto los resultados del diagnóstico ecográfico, citológico y mamográfico en el cáncer de mama eleva la posibilidad de detección.<sup>9</sup>

El 2015, un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico, se realizó con una población de 1,380 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama cuya clasificación fue por inmunohistoquímica en subtipos: luminal A, triple negativo, luminal B y HER2. Se hizo una asociación de características clínicas

,mamográficas e histopatológicas con la edad y los factores de riesgo, teniendo como resultado que la frecuencia de los subtipos fue:negativo(14%), luminal B (12%) y HER2 (9%);siendo algunas características encontradas el rango de edad de 50 a 59 años, además de que el subtipo más frecuente fue el luminal A, y junto con el luminal B , teniendo un mejor pronóstico a diferencia del triple negativo y HER2.<sup>10</sup>

En el año 2013, en el hospital Bertha Calderón Roque, se realizó un estudio acerca de Cáncer de mamas, donde se determinó que el diagnóstico más frecuente fue Carcinoma Ductal In situs , además que había relación patológica y radiológica de lesiones no palpables de mama con un 34%, se detectó precozmente el 33% de los casos.<sup>11</sup>

En el año 2007, se realiza un estudio experimental, con 1.601 pacientes con cáncer de mama, que fueron diagnosticados entre enero de 1987 y diciembre de 1997 en un Hospital en Toronto. Se Comparó las características clínicas, mamográficas,la historia natural y los resultados para las mujeres con cáncer de mama "triple negativo" con otros tipos de cáncer de mama; se concluyó que ciento ochenta de 1.601 pacientes (11.2%) tenían cáncer de mama triple negativo. También se encontró el cáncer de mama triple negativo tenía mayor recurrencia (cociente de riesgos instantáneos, 2,6; intervalo de confianza del 95%, 2,0-3,5;  $P < 0.0001$ ) y muerte (peligrorelación, 3,2; Intervalo de confianza del 95%, 2.3-4.5;  $PAG < 0.001$ ) dentro de los 5 años del diagnóstico.<sup>12</sup>

En el 2010, se realizó un estudio descriptivo observacional sobre la prevalencia del cáncer en las lesiones mamarias no papables no visibles por ecografía, siendo observadas por mamografía como BRIDAS IV, realizándose biopsias por arpón, donde se encontró que los hallazgos mamográficos fueron micro calcificaciones y

densidad asimétrica, el grupo de edad de 40-49 años fue el que más prevaleció.<sup>13</sup> En el año 2006, se realizó un estudio de tipo descriptivo, prospectivo longitudinal, donde se realizó 402 biopsias en pacientes con hallazgos mamográficos BIRADS 4, 5 Y 3 ; se diagnosticaron 37 carcinomas ; y el VPP fue de 73.3%,13.68% y 5.55% para las categorías 5,4 y 3 respectivamente. <sup>14</sup>

## **2.2 Bases teóricas**

El cáncer de mama es la principal causa de morbilidad y mortalidad en mujeres a nivel mundial.<sup>15</sup> Además de ser una patología compleja y representar un grupo heterogéneo de enfermedades con diversas manifestaciones clínicas, morfológicas y moleculares que repercuten en el diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento. <sup>16</sup>

El estudio histopatológico es un examen trascendental en la valoración del cáncer de mama, porque proporciona información útil que ayuda a predecir cuál es el comportamiento biológico del tumor. El desarrollo de técnicas de inmunohistoquímica ha permitido encontrar caracteres que constituyen factores pronósticos y predictivos. Además, los avances en los estudios moleculares han logrado establecer subclasificaciones que son importantes para el diagnóstico y tratamiento individualizado de las pacientes.<sup>17</sup>

La edad, tamaño del tumor, tipo y grado histológico, compromiso ganglionar, expresión de receptores de estrógeno, progesterona y Her2 constituyen factores pronósticos y de recidiva, no obstante, en ciertas pacientes, particularmente en aquellas sin compromiso ganglionar, estos factores no son buenos indicadores.<sup>17</sup>

El estudio de la expresión génica de los tumores mediante técnicas moleculares

permite identificar a pacientes con alto grado de riesgo para presentar recidiva/recurrencia y por lo tanto ser elegidas para recibir terapia coadyuvante, evitando el sobre-tratamiento y por consiguiente la toxicidad, a más de reducir los costos.<sup>18,19</sup>

En los estadios tempranos, las cirugías asociadas a radioterapia constituyen el tratamiento de elección ya que controlan la enfermedad en la mayoría de casos sin embargo en el 30%, el desenlace es fatal debido a la diseminación de la enfermedad. La terapia coadyuvante con hormonoterapia y quimioterapia tienen como objetivo eliminar las micrometástasis y por ende alargar la sobrevida .<sup>17</sup>

### **Clasificación molecular**

Existen varios estudios que avalan del desarrollo de las técnicas moleculares. Perou y Sorlie, identificaron 4 subtipos principales de cáncer mamario: luminal, similar al basal, similar al normal y Her2/ERBB2. En 2002, Van't Veer y col. estudiaron el pronóstico del perfil genético y sus resultados clínicos en cáncer de mama, proponiendo este método para elegir los pacientes que puedan beneficiarse con la quimioterapia.<sup>18</sup> Esta clasificación fue modificada por Sorlie en 2003 de acuerdo a patrones de expresión génica relacionándose con el pronóstico o riesgo de metástasis, dividió el cáncer de mama en 2 grupos según los resultados de positividad para el receptor de estrógeno: como las neoplasias de bajo grado para aquellas que expresan receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) y neoplasias de alto grado para las que no manifiestan RE y RP pero en las cuales existe sobreexpresión y/o amplificación de Her 2. En 2009, Cheang y col realizaron un estudio sobre la inmunotinción de cuatro marcadores para determinar el estado de los receptores hormonales para estrógenos y

progesterona, Her 2 neu y el índice de proliferación determinado por la expresión de Ki-67, estableciendo tres grupos de tumores luminales: Luminal A, luminal B y Her 2 positivo. <sup>19, 20</sup>

En general, los subtipos moleculares han sido definidos en base a los subtipos de receptores y diferencias en la expresión de genes pudiendo ser categorizados dentro de subtipos RE (+) y RE (-) <sup>22</sup>, para los cuales existen múltiples categorías y subcategorías, los más frecuentemente usados en la práctica clínica son: luminal A, luminal B, Her 2 y triple negative. <sup>23</sup>

### **Tumores receptores de estrógenos positivo**

Comprenden tumores luminales, que poseen un patrón inmunofenotípico similar al componente epitelial luminal de la glándula mamaria. Expresando citoqueratinas luminales, receptores de estrógeno y genes asociados a su activación: LIV1 y CCND1. Se presentan por lo general en mujeres postmenopáusicas como tumores de bajo grado histológico con mutación de p53. <sup>21,22</sup>

Existen varios subtipos, los más frecuente son el luminal A y B. El subtipo Luminal A constituye el 40 – 55% y se caracteriza por tener RE/RP (+) y Her2 (-) con bajo índice de proliferación celular (Ki-67 <14%) <sup>(9)</sup>. Estos carcinomas muestran transcripción incrementada de células luminales normales y al momento de la presentación probablemente serán moderado o bien diferenciados.

El subtipo Luminal B expresa RE/RP, pueden ser Her2 (+) o (-) y frecuentemente tienen un alto índice de proliferación celular (Ki-67 >14%). El subtipo Luminal

Her2/neu expresa citoqueratinas CK9 y CK10.

Los subtipos Luminal B y Her 2 comparados con el subtipo Luminal A, se asocian con pobre periodo libre de enfermedad y menor sobrevida global. Además, a pesar de que los subtipos A y B tienen buen pronóstico, el B es de peor pronóstico debido a su menor expresión de RE y por lo tanto variación en respuesta al tratamiento, sin embargo ambos se tratan con hormonoterapia. <sup>24</sup>

### **Tumores receptores estrógeno negativo**

Existen dos subtipos: el basal y el Her 2 sobreexpresado.

El subtipo basal o mioepitelial comprende 15-25% de los cánceres de mama y es reconocido como triple negativo por ser RE (-), RP (-) y Her 2 (-), se presenta con un alto grado histológico y alta tasa de proliferación al compararlo con otros subtipos <sup>23, 25, 26</sup>. Además expresan citoqueratinas de alto peso molecular y genes asociados a células mioepiteliales cuyo inmunofenotipo corresponde a CK5, CK17, c-kit, factores de crecimiento de hepatocito e insulina, calponina1, caveolina y laminina. Es agresivo, con sobrevida global y período libre de enfermedad bajas.<sup>27</sup>

Este subtipo se desarrolla con mayor frecuencia en pacientes afroamericanas que se encuentran en periodo pre menopáusico y que son portadoras de mutaciones BRCA1 <sup>28</sup>. La hormonoterapia y el trastuzumab no tienen aplicación en estos tumores y la utilidad de la quimioterapia no está clara. <sup>29</sup>

Comparado con los subtipos Luminal A y B, el triple negativo tiene pobre pronóstico, independientemente del compromiso ganglionar el cual es más bajo que en el subtipo Her 2 (+) .<sup>30</sup>

El subtipo Her 2 sobre expresado comprende el 12-30% de los cánceres de mama invasivos, pueden ser RE/RP (+) o (-) y sobre expresados en genes del cromosoma 17q, incluyendo EGFR-2 y GRB7, y genes de proliferación .<sup>27</sup>

La sobreexpresión del proto oncogen EGFR-2 se asocia con caracteres histopatológicos asociados a mal pronóstico, alto grado histológico, baja expresión de RE y RP y mala respuesta a la terapia. Estas pacientes con frecuencia presentan cáncer multifocal/multicéntrico y compromiso ganglionar.<sup>31</sup> Este subtipo es particularmente resistente a la terapia hormonal debido a la ausencia de receptores hormonales. El tratamiento basado en anticuerpo monoclonal recombinante como el trastuzumab/herceptin, produce mejoría significativa.

Al enfrentar al cancer de mama, conociendo su variabilidad genética y su grado de severidad, como estrategia se enfoca al diagnóstico temprano y oportuno, a través del autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años (siete días después de terminada la menstruación), El ultrasonido mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años con patología mamaria. Examen clínico mamario anual a partir de los 25 años y el estudio de mamografía anual de tamizaje en mujer asintomática a partir de los 40 años.

### **Mamografía:**

Son algunos de los exámenes de imagen que todavía ha demostrado una disminución sobre la mortalidad por cáncer de mama, permitiendo un diagnóstico oportunamente temprano, si se realiza precocidad y con un estricto control de calidad.<sup>32</sup>

Se debe realizar anualmente en mujeres a partir de los 40 años, con antecedente personal de cáncer mamario, que tienen alguna masa palpable, presentan secreción sanguinolenta por el pezón, además de cambios en la piel del pezón o la areola, además de aquellas programadas para cirugía estética de la glándula mamaria, previo al terapia hormonal de reemplazo, el tener familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer mamario, riesgo elevado para cáncer de mama(antecedentes familiares en línea directa, BRCA1, BRCA2) y antecedentes de biopsia mamaria y reportes histológicos de neoplasia lobular in situ, hiperplasia lobular o ductal con atipia, carcinoma ductal in situ o cáncer de ovario.

El resultado se reporta con la clasificación de BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems, American College of Radiology. Mammography, 5 ed., 2016).<sup>32</sup>

### **Categoría BI-RADS 1: Negativa**

Expresa que en la mama no presentar ninguna anomalía, ningún tipo de hallazgo significativo. En esta categoría se recomienda observación y evaluación anual.

### **Categoría BI-RADS 2: Hallazgos benignos**

Mama en la que se observan hallazgos benignos como nódulos que tienen algunas calcificaciones groseras (fibroadenomas involutivos calcificados), o calcificaciones en cáscara de huevo, calcificaciones gruesas. Se recomienda estudio de rutina y control anual.

### **Categoría BIRADS 3: Hallazgos probablemente benignos**

En esta categoría se observan hallazgos en la mamografía en los que la probabilidad de cancer es  $\leq 2\%$ . Se establecen para los siguientes hallazgos: Nódulos de bordes circunscritos de morfología redondeada, lobulada u ovoidea, presencia de microcalcificaciones redondeadas, o puntiformes, presencia de asimetrías mamarias por tejido fibroglandular. Se recomienda estudio de control semestral por dos años para observar los hallazgos y en el caso no haya modificaciones en dos años, se modifica el BIRADS 3 a BIRADS 2, y si por el contrario se observa incremento de la asimetría, modificaciones en el numero o tamaño de las microcalcificaciones o cambios en tamaño, márgenes o densidad de nódulos, se cambia el BIRADS 3 a BIRADS 4 y se procede a estudio histológico.

#### **Categoría BIRADS 4: Hallazgos sospechosos**

Se ubican en esta categoría hallazgos mamográficos con probabilidad de cancer entre 3% y 94%. Se establecieron tres subcategorías: 4A (baja sospecha), 4B (sospecha intermedia) y 4C (hallazgos de sospecha moderada, pero no típica de malignidad). Se ubican lesiones sospechas, las cuales son microcalcificaciones agrupadas de aspecto heterogéneas, lineales, o amorfas, además de nódulos que no se ubican en categoría BIRADS 5. Éstos hallazgos requieren estudio histológico ya sea por punción percutánea y/obiopsia quirúrgica según tipo de lesión y ubicación mamaria.

#### **Categoría BI-RADS 5: Altamente sugestivo de malignidad**

En esta categoría se establece una certeza de cáncer con una probabilidad  $\geq 95\%$ . Se establece para nódulo de bordes espiculados, que puede o no estar asociado a microcalcificaciones sospechosas. Se indica el estudio histológico para la planificación terapéutica.

## **Categoría BI-RADS 6: Malignidad comprobada**

En esta categoría se establece para las lesiones con confirmación histológica de cáncer.

### **2.3 Definición de términos básicos**

El cáncer de mama es la principal causa de morbilidad y mortalidad en mujeres a nivel mundial. Representa un grupo heterogéneo de enfermedades con diversas manifestaciones clínicas, morfológicas y moleculares que repercuten en el diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento.

El avance de los diferentes métodos diagnósticos, entre ellos la mamografía pero principalmente la inmunohistoquímica, han contribuido a optimizar el abordaje de las variantes inmunofenotípicas del cáncer de mama. Al mismo tiempo, lo anterior ha conducido a caracterizar patrones específicos de comportamiento en relación a su capacidad de metastatizar dadas las diferencias moleculares. Las metástasis, por su parte, son evaluadas mediante varios métodos de imagen, lo que permite el estadiaje, así como la determinación del sitio de presentación. Además, también es factible evaluar el periodo libre de progresión. Todos estos factores son fundamentales en el manejo multidisciplinario de las pacientes afectadas con cáncer de mama.

El cáncer de mama luminal A es el subtipo más frecuente, que corresponde al 50-60%. Se caracteriza por la expresión de genes activados por el factor de transcripción ER que son típicamente expresados en el epitelio luminal que recubre los conductos mamarios, también presenta una baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular. En base a su perfil molecular, todos los

casos de carcinoma lobular in situ son tumores luminales A, como lo son la mayoría de los infiltrantes carcinomas lobulares.

Los tumores con el perfil molecular luminal B se encuentran entre 10% y 20% de todos los cánceres de mama. Comparado con el luminal A, ellos tienen un fenotipo más agresivo, un grado histológico más alto e índice proliferativo y peor pronóstico. El patrón de recaída a distancia también difiere, y aunque el hueso sigue siendo el más común sitio de recurrencia (30%), este subtipo tiene una tasa de recurrencia más alta en sitios como el hígado (13.8%). Además, la supervivencia de el tiempo de recaída es más bajo (1,6 años).

El tipo HER2 positivo se caracterizan por una alta expresión del gen HER2 y otros genes asociados con el HER2 ubicado en el cromosoma 17q12. Estos cánceres exhiben una sobreexpresión de genes relacionados con el índice de Proliferación. Morfológicamente, estos tumores son altamente proliferativos, siendo el 75% con un grado histológico alto y 40% con mutaciones p53.<sup>33</sup>

El subtipo triple negativo sobreexpresa un conjunto de 40 genes relacionados con la respuesta inmune que indica una alta infiltración de células del sistema inmune. Éstos tumores tienen un mal pronóstico. Clínicamente correspondiente a carcinomas ductales infiltrantes de alto grado, que puede presentar diferenciación metaplásica o medular. Estos tumores muestran un mal pronóstico a largo plazo y una respuesta insuficiente a la quimioterapia neoadyuvante.<sup>34, 35</sup>

La mamografía es uno de los primeros métodos diagnósticos para el cáncer de mama, siendo los hallazgos BIRADS 4 Y 5 quien nos orienta a un diagnóstico de alta probabilidad de cancer, por lo que al tener hallazgos mamográficos de microcalcificaciones agrupadas sospechosas (BIRADS 4) o una masa de bordes espiculados (BIRADS 5), el siguiente paso es la biopsia diagnóstica que nos

confirmará la positividad del cáncer ,además del tipo histológico y el sub tipo molecular para el mejor manejo multidisciplinario según el tipo.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

No requiere

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Cáncer de mama	Enfermedad heterogénea, que abarca una serie de entidades biológicamente distintas con patología específica, características y comportamientos biológicos diferentes.	Cualitativa	Subtipo molecular de cáncer de mama	Nominal	Luminal A Luminal B Her2 Triple negativo	-	Recolección de datos a través de historias clínicas.
BIRADS 4	Se ubican lesiones sospechadas, las cuales son microcalcificaciones agrupadas de aspecto heterogéneas, lineales, o amorfas, además de nódulos que no se ubican en categoría BIRADS 5. (Biopsia: 3-94% malignas)	Cualitativa	BIRADS 4	Nominal	Tipos de lesiones encontradas	-	Recolección de datos a través de resultados de estudios mamográficos.
BIRADS 5	Nódulo espiculado, estrellado (Biopsia >95% malignas)	Cualitativa	BIRADS 5	Nominal	Tipos de lesiones encontradas	-	Recolección de datos a través de resultados de estudios mamográficos.

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño metodológico**

Según la intervención del investigador: Observacional

Según el alcance que tienen de demostrar una relación causal: Descriptivo

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Transversal

Según la planificación de la toma de datos: retrospectivo

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Todos los pacientes que ingresaron al servicio de mamografía del Hospital Nacional Guillermo Almenara con hallazgos mamográficos BIRADS 4 Y 5 en el periodo 2017.

#### **Población de estudio**

Paciente que ingresa al servicio de mamografía del Hospital Nacional Guillermo Almenara con hallazgos mamográficos BIRADS 4 Y 5 en el periodo 2017.

#### **Criterios de inclusión**

- Paciente con hallazgo mamográfico BIRADS 4 el cual se realice la biopsia.
- Paciente con hallazgo mamográfico BIRADS 5 el cual se realice la biopsia.

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con hallazgos mamográficos BIRADS 0, 1, 2,3 Y 6.
- Pacientes con hallazgos mamográficos BIRADS 4 el cual no se realice la biopsia.
- Pacientes con hallazgo mamográfico BIRADS 5 el cual no se realice la biopsia.

### **4.3 Procedimientos de recolección de datos**

En el presente trabajo de investigación se revisará los reportes de mamografía y de anatomíapatológica del sistema de gestión hospitalaria de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados. Para facilitar el acopio de la información se elaborará una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

En

el presente estudio las variables al ser cualitativas se utilizará la estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión, con la ayuda del paquete estadístico SPSS 13.0.

#### **4.5 Aspectos éticos**

El estudio no atenta contra los derechos de las pacientes mujeres en el servicio de mamografía.

## CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	MES											
	ES 2017											
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Elaboración del proyecto	X	X	X									
Aprobación del proyecto y reajustes				X	X							
Selección de la muestra						X						
Recolección de datos							X	X				
Verificación y procesamiento de datos									X			
Análisis de resultados										X		
Elaboración del informe final											X	
Entrega del informe final												X

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Thistlewaite J. "Clinical breast examination for asymptomatic women. Exploring the evidence". Reprinted from Australian Family Physician, 2007; 36(3);145-149.
2. Knaul Felicia Marie, López Carrillo Lizbeth, Lazcano Ponce Eduardo, Gómez Dantés Héctor, Romieulsabelle, Torres Gabriela. Cáncer de mama: un reto para la sociedad y los sistemas de salud. Salud pública Méx ,2009 Ene; 51( Suppl 2 ): 138-140.
3. Abha Soni, DO, MPH,Zhiyong Ren, MD, PhD,Omar Hameed, MD,Diptiman Chanda, PhD. "Breast Cancer Subtypes Predispose the Site of Distant Metastases" Am J Clin Pathol April 2015;143:471-478
4. Hagen Kennecke, Rinat Yerushalmi, Ryan Woods, Maggie Chon U. Cheang, David Voduc, Caroline H. Speers, Torsten O. Nielsen, and Karen Gelmon ., "Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes" J Clin Oncol 28:3271-3277
5. Bonilla-Sepúlveda OA, Matute-Turízo G, Severiche C. "Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de patología de Medellín en el año 2011". Rev CES Med 2015; 289(1):35-46
6. Milko Garcés, Joseph Pinto, Manuel Marcelo, Henry Gómez . "Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial".Rev Carcinomas , 2012 1(vol 2):3-12

7. Richard Ha ,Brian Jin ,Victoria Mango,Lauren Friedlander, Vesco Miloshev,Sharp Malak,Ralph Wynn. “Breast Cancer Molecular Subtype as a Predictor of the Utility of Preoperative MRI”Department of Radiology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR. *AJR* 2015; 204:1354–1360
8. Xiaofeng Dai, Liangjian Xiang, Ting Li, Zhonghu Bai. “Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes” National Engineering Laboratory for Cereal Fermentation Technology, School of Biotechnology, Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu, P.R.China. 2016; 7(10): 1281-1294.
9. Oliva Pérez, Griselda, Casado Méndez, Pedro Rafael, Fonseca Mesa, Yonardo, Ferrer Magadán, Carmen Elena, & Núñez Betancourt, Francisco Leonardo. (2015). Correlación ecográfica, citológica y mamográfica en el diagnóstico del cáncer de mama. *Revista Archivo Médico de Camagüey* 2015, 19(2), 119-128.
10. María Edith Castillo. “Correlación mamográfica e histológico en cáncer de mama en pacientes del hospital Bertha Calderón Roque”.*Rev Nicaragua* 2012;vol(1):121-135.
11. Rebecca Dent,CarolA.Sawka,Maureen Trudeau,Lavina A. Lickley,Kathleen I. Pritchard, ,Ellen“Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence” *Clin Cancer Res* 2007;13:4429-4434.
12. Pérez-Rodríguez G. “Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social”. *Cir Cir.* 2015;83:193-198.
13. Lidieth Martínez, “prevalencia del cáncer en lesiones mamarias no

- palpables ni ecovisibles BIRADS IV, a través de biopsias por arpón, en el Hospital Militar Escuela Alejandro Bolaños, 2009-2010. Rev. Médica de España 2010; 7(11) 201-216.
14. Ana Lucía Hincapié Uribe, Jairo Patiño Pacheco “Correlación mamográfica e histológica de lesiones mamarias no palpables y biopsia por esterotaxia” Rev. Mexico 2006; 82: 1-17
  15. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
  16. Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z. cancer hallmarks, biomarkers and breast cancer molecular subtypes. Journal of Cancer 2016;7(10)1281-1294.
  17. Imigo F, Mansilla E, Delama I, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama. Cuad Cir 2011;25:67-74.
  18. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Panel members. Meeting shighlights: International expert consensos on the primary therapy of early breast cáncer 2005. Ann Oncol 2005;16:1569-1583.
  19. Cleator S, Ashworth A, Molecular profiling of breast cáncer: clinical implications. Br J Cancer 2004;90:1120-1204.
  20. Quackenbush J. Microarray analysis and tumor clasification. N Engl J Med 2006;354:2463-2472.
  21. Mc Cafferty M, Healy N, Kerin M. Breast cancer subtypes and molecular biomarkers. Diagnostic Histopathology 2009;15(10):485-9.
  22. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:1869-74.

23. Robbins SL, Kumar V, Cotran RS. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2010
24. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:8418-23.
25. Cadoo KA, Fournier MN, Morris PG. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013;57:312-21.
26. Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009;9(Suppl. 2):S73-81
27. Soutiriu C. and Pusztai L. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2009;360:790-800
28. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010;16(6): 100-10
29. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1160-7.
30. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):705-10
31. Morrow M. Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes. *Breast* 2013;22(Suppl. 2):S106-9.
32. Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol.* 2005; 15: 1027–36.

33. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002; 415:530-536
34. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006; 19:264-271.
35. Burness ML, Grushko T, Olopade OI. Epidermal Growth factor receptor in triple-negative and basal-like breast cancer: promising clinical target or only a marker. *Cancer*. 2010;16:23-32.

## ANEXOS

### Anexo 1: Matriz de consistencia

<b>Título de la Investigación</b>	<b>Pregunta de Investigación</b>	<b>Objetivos de la Investigación</b>	<b>Tipo y diseño de estudio</b>	<b>Población de estudio y procesamiento de datos</b>	<b>Instrumento de recolección</b>
<p>Incidencia del subtipo molecular de cancer de mama en hallazgos mamográficos BIRADS 4 y 5 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara2017.</p>	<p>¿Cuál es la incidencia del subtipo molecular de cancer de mama en hallazgos mamograficos BIRADS 4 y 5 en el hospital nacional Guillermo almenara 2017?</p>	<p><b>Objetivo General</b></p> <p>Establecer la incidencia del subtipo molecular de cáncer de mama en hallazgos mamograficos de tipo BIRADS 4 y 5 en el hospital nacional Guillermo almenara 2017.</p> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <p>- Determinar los patrones de distribución de las microcalcificaciones en</p>	<p>observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.</p>	<p>Todas las pacientes que ingresaron al servicio de mamografía del Hospital Nacional Guillermo Almenara con hallazgos mamográficos BIRADS 4 Y 5 en el periodo</p>	<p>Base de datos e historias clínicas.</p>

		<p>mamografía y el resultado molecular.</p> <p>- Determinar la asociación entre los márgenes, tamaño y forma del tumor en mamografía y el resultado molecular.</p> <p>- Determinar la distribución de la localización de la lesión en mamografía y el resultado molecular.</p>		<p>2017.</p> <p>En el presente estudio se utilizará como método ,la estadística descriptiva, con la ayuda del paquete estadístico SPSS 13.0.</p>	
--	--	--	--	--	--

**ANEXO 2: Instrumento de recolección de datos.**

**REPORTE DE MAMOGRAFÍA**

DATOS GENERALES

1. Fecha: -----

2. Edad: -----

3. Sexo: Masculino ( ) Femenino ( )

4. grado de instrucción

5. Indicar el resultado BIRADS:

---

6. Si su resultado fue BIRADS 4 Y BIRADS 5, indicar los hallazgos en mamografía:

---

7. Si su resultado fue BIRADS 4 Y BIRADS 5, indicar si se realizó biopsia en el hospital Almenara:

\* SÍ ( )

\* NO ( )

7. Si su resultado fue SÍ, indique el resultado de anatomía patológica:

---