



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA DE LOS SUBTIPOS
MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA
EN PACIENTES DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL
HIDALGO.**

**TESIS PRESENTADA POR FERNANDO FRIAS VIZCARRA
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA.**

**ASESORA DE TESIS: DRA. ARACELY MEJÍA ORTIZ, PROFESORA
TITULAR DEL POSGRADO DE IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y
TERAPÉUTICA.**

AGUASCALIENTES, AGS. MARZO DE 2023



AUTORIZACIONES

Jefatura del Departamento de Enseñanza e Investigación
Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla

Dr. Salomón Israel González Domínguez
Jefe del Departamento de Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento



Dra. Elvia Patricia Soto Toledo
Profesora Titular del Posgrado de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

Dra. Aracely Mejía Ortiz
Profesora Titular del Posgrado de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica
Asesora de Tesis





DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 16/12/22

NOMBRE: FERNANDO FRIAS VIZCARRA ID 288690
LGAC (del Evaluación y estadificación por imagen de enfermedades
ESPECIALIDAD: IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA posgrado: oncológicas en adultos y niños.
TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo práctico

TITULO: CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): EVALUACIÓN DE CÁNCER DE MAMA

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)
El egresado cumple con lo siguiente:
SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Si x

No

FIRMAS

Revisó: NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO: Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco

Autorizó: NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO: Dra. Paulina Andrade Lozano

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.



**CARTA DE VOTO APROBATORIO
INDIVIDUAL**

Dr. en Farm. Sergio Ramírez González
Decano del Centro del Centro de Ciencias de la Salud (CCS)
PRESENTE

Por medio del presente como **TUTOR** designado del estudiante **FERNANDO FRIAS VIZCARRA** con ID 288690 quien realizó *la tesis* titulada: **CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**, un trabajo propio, actualizador y relevante: con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia, doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que *él* pueda proceder a imprimirla, así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags. A 13 de enero de 2023

Dra. Aracely Mejía Ortiz

**ASESORA DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

c.c.p.- Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla. Jefe de Departamento de Enseñanza e Investigación, CHMH.
c.c.p.- Dra. Elvia Patricia Soto Toledo. Profesora titular del posgrado de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.





Fecha 14 de diciembre de 2022

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA

Jefe de Enseñanza e Investigación CHMH

PRESENTE

En respuesta a la petición hecha al médico residente **Fernando Frias Vizcarra**, relacionado a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DRA. ARACELY MEJÍA ORTIZ
ASESORA DE TESIS

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. Coordinador de Investigación CHMH

c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, BUAA.

c.c.p. Archivo.



COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/101/21

Aguascalientes, Ags., a 23 de Noviembre de 2021

DR. FERNANDO FRIAS VIZCARRA
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 18 de Noviembre de 2021, con número de registro **2021-R-45** revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO"

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*

AGRADECIMIENTOS.

Al hospital Hidalgo, institución donde pude realizar mis estudios de posgrado, el cual fue el centro de mis conocimientos y habilidades adquiridas.

A mis maestros por sus invaluable enseñanzas, pero más que eso, me han guiado durante los últimos años y me han enseñado lecciones y ejemplos de vida.

A mi familia, mi mamá Hermila, mi papá Fernando, mi hermana y mis sobrinos que con sus palabras, mensajes y muestras de apoyo hicieron que mi mente, mis pensamientos y deseos de seguir adelante siempre estuvieran presentes en el momento adecuado.

A mi asesora de tesis, la Dra. Aracely Mejía Ortiz, que estuvo al pendiente de mi protocolo y su ejemplo de trabajo arduo que me enseñó.

Al Dr. Antonio Rolón Padilla, que me orientó en la interpretación de los diferentes marcadores de patología.

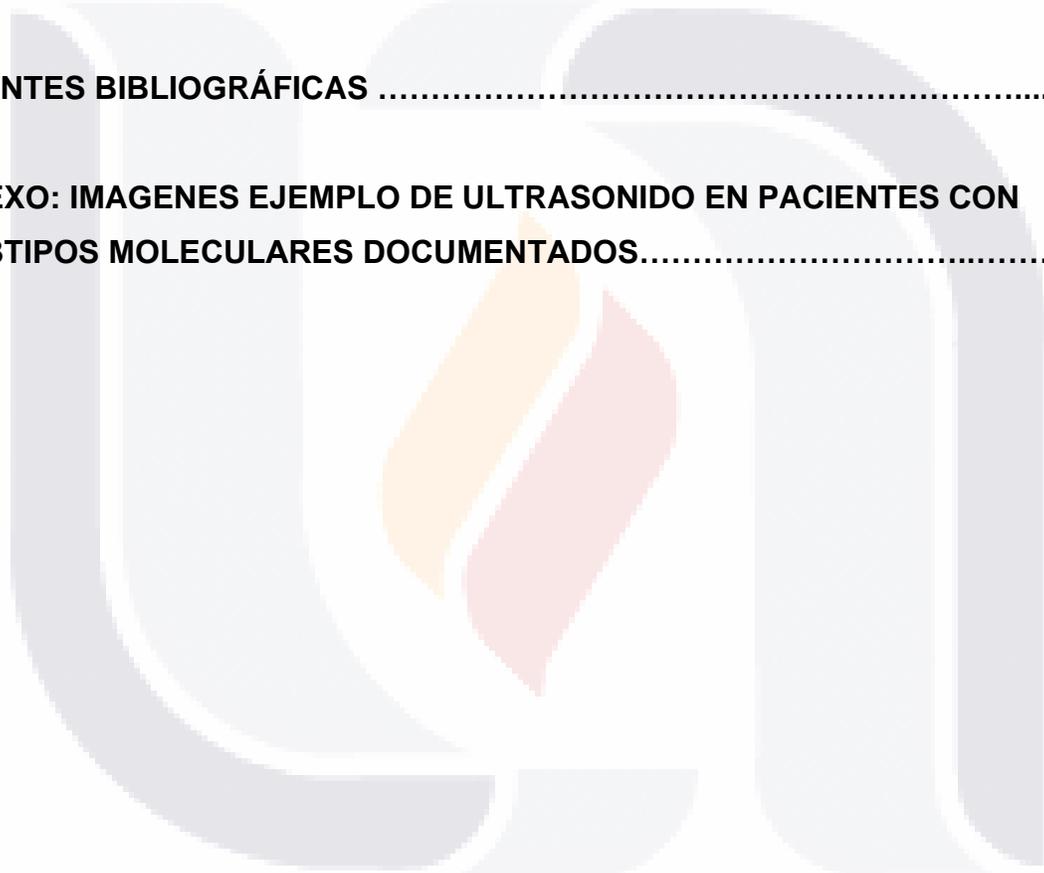
A Norma Verónica Peredo Parra, que me proporcionó la lista de la base de datos actualizada de las pacientes con cáncer de mama del estado de Aguascalientes, lo que hizo más ágil la lista de inclusión de los casos.

ÍNDICE GENERAL.

ACRÓNIMOS.....	6
RESUMEN.....	7
SUMMARY	8
SECCIONES	
Sección I. Marco teórico	9
1.1 Epidemiología del cáncer de mama	9
1.2 Consideraciones patológicas para entender el cáncer de mama...12	12
1.2.1 Grado histológico del tumor	12
1.2.2 Subtipo histológico	13
1.2.3 Biomarcadores.....	13
1.2.3.1 Receptores de estrógeno y progesterona	
.....	13
1.2.3.2 Receptor del factor de crecimiento epidérmico	
humano (HER2).....	14
1.2.3.3 Ki-67.....	14
1.3 Subtipo moleculares del cáncer de mama y características por	
ecografía.....	15
1.3.1 Luminales.....	16
1.3.2 HER2.....	16
1.3.3 Triple negativo.....	17
1.4 Lesiones no masa.....	18
1.5 Vocabulario BI-RADS ecográfico (5ª ed).....	19
1.5.1 Composición de tejido mamario.....	19
1.5.2 Nódulo.....	19
1.5.3 Calcificaciones.....	20
1.5.4 Hallazgos asociados.....	20

1.5.5 Vascularidad.....	21
1.5.6 Elasticidad.....	21
Sección II. Metodología	22
2.1 Justificación	22
2.1.1 Magnitud e impacto	22
2.1.2. Aplicabilidad	22
2.1.3. Factibilidad	23
2.1.4 Propósito del estudio	23
2.2 Pregunta de tesis	23
2.3 Planteamiento del problema	23
2.4 Objetivo general	24
2.4.1 Objetivos específicos	24
2.5 Tipo de estudio	24
2.6 Población de estudio	24
2.7 Criterios de selección	24
2.7.1 Criterios de inclusión	24
2.7.2 Criterios de exclusión (no inclusión)	25
2.8 Descripción y operacionalización de las variables	25
2.8.1 Variable dependiente	25
2.8.2 Variables independientes	25
2.9 Análisis estadístico	25
2.10 Tipo de muestreo	25
Sección III. Material, pacientes y métodos	26
3.1 Características particulares del lugar y población de estudio...26	26
3.2. Recolección de la información	26
3.3 Consideraciones éticas	26
3.4 Recursos para el estudio	27
3.4.1 Recursos humanos	27
3.4.2. Recursos materiales	27
3.4.3. Recursos financieros	27
Sección IV. Resultados	28

4.1 Frecuencias	28
4.2 Tablas cruzadas	29
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	39
GLOSARIO.....	40
FUENTES BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXO: IMAGENES EJEMPLO DE ULTRASONIDO EN PACIENTES CON SUBTIPOS MOLECULARES DOCUMENTADOS.....	44



ÍNDICE DE TABLAS O CUADROS.

Tabla 1. Factores de riesgo para cáncer de mama10

Tabla 2. Grados histológicos del cáncer de mama12

Tabla 3. Subtipos moleculares del cáncer de mama15

Tabla 4. Lesiones No Masa: caracterización por ultrasonido19

Tabla 5. Género28

Tabla 6. Grupo de edad28

Tabla 7. Subtipo molecular29

**Tabla 8. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y
caracterización de la forma de la lesión.....29**

**Tabla 9. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y
caracterización de la orientación.....30**

**Tabla 10. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y
caracterización de los márgenes.....30**

**Tabla 11. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y
caracterización de la ecogenicidad.....31**

**Tabla 12. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y
caracterización de los hallazgos acústicos posteriores.....32**

**Tabla 13. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y
caracterización de las calcificaciones.....33**

**Tabla 14. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y
caracterización de los hallazgos asociados.....33**

**Tabla 15. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y
caracterización de las características al patrón de señal del Doppler.....34**

**Tabla 16. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y
caracterización del patrón elastográfico.....35**

**Tabla 17. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y
caracterización de las lesiones no masa.....36**

ÍNDICE DE GRÁFICAS O FIGURAS.

Gráfica 1. Género	28
Gráfica 2. Grupo de edad	28
Gráfica 3. Subtipo molecular	29
Gráfica 4. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de la forma de la lesión.....	29
Gráfica 5. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de la orientación.....	30
Gráfica 6. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de los márgenes.....	30
Gráfica 7. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de la ecogenicidad.....	31
Gráfica 8. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de los hallazgos acústicos posteriores.....	32
Gráfica 9. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de las calcificaciones.....	33
Gráfica 10. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de los hallazgos asociados.....	33
Gráfica 11. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de las características al patrón de señal del Doppler.....	34
Gráfica 12. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización del patrón elastográfico.....	35
Gráfica 13. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de las lesiones no masa.....	36

ACRÓNIMOS.

BI-RADS: Breast Imaging Reporting Data System.

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

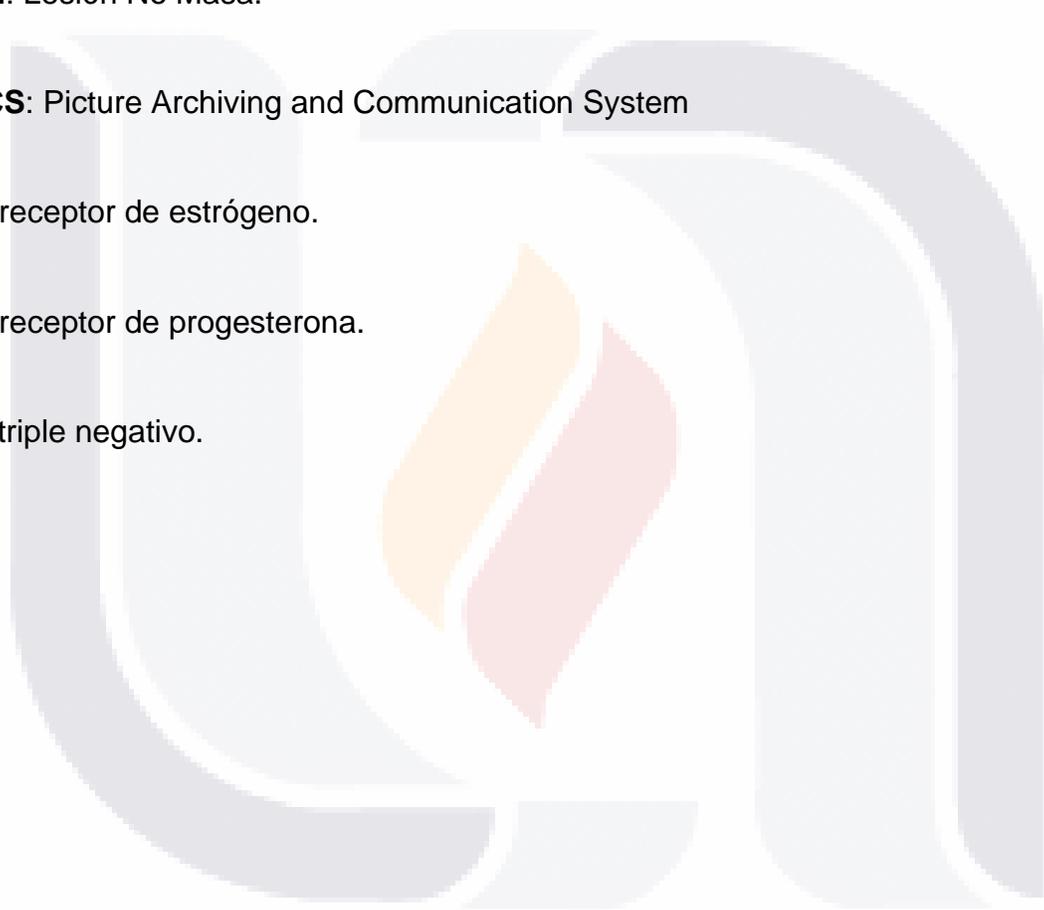
LNM: Lesión No Masa.

PACS: Picture Archiving and Communication System

RE: receptor de estrógeno.

RP: receptor de progesterona.

TN: triple negativo.



RESUMEN.

Antecedentes: Cada subtipo molecular ha mostrado diferente incidencia, pronóstico, respuesta tratamiento, preferencia en cuanto metástasis, recurrencia y supervivencia. Las implicaciones clínicas de los subtipos de cáncer de mama y los fenotipos de imágenes de cada subtipo deben ser analizados y caracterizados para el mejor entendimiento por parte del médico radiólogo y los profesionales de la medicina no radiólogos, ya que con el estado morfológico del tumor es posible dar una idea clara y precisa del tipo de proceso neoproliferativo estamos enfrentando, cuales son realmente benignas, cuales deben tener un alto grado de sospecha por simular lesiones benignas y cuales inequívocamente representan una tumoración maligna.

Objetivo: Documentar las características morfológicas por ultrasonido que presentan las tumoraciones malignas de mama y correlacionarlas con su subtipo molecular, en el periodo comprendido de los años 2016 al 2020 en nuestro hospital CHMH.

Material y métodos: Se seleccionaron 93 pacientes en base a la biopsia positiva de cáncer de mama, con subtipo molecular documentado y con ultrasonido de mama previamente realizado. Diseño descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo.

Resultados: El subtipo Luminal A es el que más prevalece en un 73.4 % de las pacientes. 84 cumplen criterios para la caracterización por BI-RADS y 9 de clasificación como Lesiones No Masa. Los subtipos Luminal A, Luminal B y HER2 presentan en común: morfología irregular; márgenes espiculados, indefinidos, angulados y microlobulados, además de sombra sónica posterior. El subtipo Triple Negativo presenta morfología ovalada, paralelo a la piel, márgenes circunscritos y reforzamiento posterior.

Conclusiones: La caracterización de las lesiones malignas de mama por ultrasonido muestra datos sugestivos de malignidad para los subtipos más frecuentes, sin embargo, el subtipo Triple Negativo tiende a mostrar características que simulan patología benigna.

ABSTRACT.

Background: Each molecular subtype has shown different incidence, prognosis, treatment response, metastasis preference, recurrence, and survival. The clinical implications of the subtypes of breast cancer and the imaging phenotypes of each subtype must be analyzed and characterized for a better understanding by the radiologist and non-radiologist medical professionals, since with the morphological state of the tumor it is possible to give a clear and precise idea of the type of neoproliferative process we are facing, which are truly benign, which should have a high degree of suspicion because they simulate benign lesions, and which unequivocally represent a malignant tumor.

Objective: To document the morphological characteristics by ultrasound that malignant breast tumors present and correlate them with their molecular subtype, in the period from 2016 to 2020 in CHMH hospital.

Material and methods: 93 patients were selected based on a positive biopsy of breast cancer, with a documented molecular subtype and previously performed breast ultrasound. A descriptive, cross-sectional, observational, retrospective was design.

Results: Luminal A subtype is the most prevalent in 73.4% of the patients. 84 meet the criteria for characterization by BI-RADS and 9 for classification as Non-Mass Lesions. The Luminal A, Luminal B and HER2 subtypes present in common: irregular morphology; spiculated, indistinct, angulated and microlobulated margins, in addition to posterior sonic shadow. The triple negative subtype presents oval morphology, parallel to the skin, circumscribed margins, and posterior enhancement.

Conclusions: The characterization of malignant breast lesions by ultrasound shows data suggestive of malignancy for the most frequent subtypes, however, the Triple Negative subtype tends to show characteristics that simulate benign pathology.

SECCIÓN I. MARCO TEÓRICO

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es responsable del 30 % de los cánceres en mujeres a nivel global, con una tasa de mortalidad del 15 %. La incidencia global varía desde 27 a 100.000 (África y Asia oriental) a 97 a 100.000 (América del Norte), que refleja la relación entre la incidencia del cáncer de mama y el nivel de desarrollo económico, factores sociales y el estilo de vida.

Por el contrario, las tasas de mortalidad continúan disminuyendo en países de primer mundo, debido a la prevención, la detección temprana y el tratamiento de alta calidad ¹.

En México, existe un aumento sostenido de la incidencia y de la mortalidad por cáncer de mama desde hace más de 30 años. Cabe mencionar que, en el año 2020, se registraron 29,929 casos de cáncer de mama (15.3 %), de las cuales, 7931 fallecieron a causa de ello ².

Aproximadamente el 10% de todos los casos de cáncer de mama están relacionados con predisposición genética o antecedentes familiares, que varían según el país y el grupo étnico. Las mutaciones de la línea germinal más comunes asociadas con el cáncer de mama se encuentran en los genes BRCA1 y BRCA2, con un riesgo de vida media acumulada de aproximadamente el 70 % ¹.

La distribución de nuevos casos de cáncer de mama en mujeres de 20 años o más por estado de la república en el año de 2019, muestra que Morelos (151,9 por 100.000 mujeres de 20 años o más), Colima (139,62) y Aguascalientes (66,64) son las entidades con las tasas más altas. A nivel nacional, la tasa de mortalidad por cáncer de mama es de 17.1 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años o más. Entre las mujeres que fallecen por cáncer de mama, 1 % son jóvenes de 15 a 29 años, 13 % tienen entre 30 a 44 años y más de la tercera parte (38 %), están entre los 45 a 59 años; la mayoría fallece después de los 59 años (48 %) ³.

El cáncer de mama es el tumor maligno más común en las mujeres mayores de 25 años en todo el mundo. En México el pico de incidencia de cáncer de mama de acuerdo a la edad es a los 52 años. México ha visto aumentar el número de casos en las últimas décadas. Algunas de las razones que influyen en el aumento de casos de este cáncer son: la transición demográfica, incremento en la esperanza de vida, la disminución de la natalidad, el aumento de la población en mujeres de 35 a 54 años, mayor número de estudios de tamizaje en mujeres que tienen factores de riesgo socioculturales, los cambios ambientales y la predisposición genética a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 asociados a esta enfermedad ³. (Tabla 1).

Una alta proporción de los casos de cáncer de mama se puede atribuir a factores relacionados con el embarazo, terapia hormonal, estilo de vida y otros. Parece ser que, en los países con ingresos altos, más de un tercio de los casos de cáncer de mama se pueden prevenir cambiando los estilos de vida. Aún existe debate si los anticonceptivos hormonales orales aumentan el riesgo de cáncer de mama; el riesgo absoluto es bajo y no está asociado con un mayor riesgo de mortalidad. Por otro lado, se ha demostrado que la terapia hormonal durante la menopausia, aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres ¹.

Tabla 1. Factores de riesgo para cáncer de mama.

FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA
Edad avanzada.
Mutaciones genéticas (ej. BCRA, BCRA2, PALB2, RAD51, etc).
Historia familiar de cáncer, especialmente de mama, ovario, páncreas y próstata.
Historia personal de lesiones en la mama. <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones no proliferativas. • Lesiones proliferativas sin atipia. • Lesiones de alto riesgo (hiperplasia ductal atípica y neoplasia intraepitelial lobulillar). • Cáncer de mama (carcinoma ductal in situ, cáncer de mama invasor).
Alta densidad mamaria.
Antecedente de irradiación en el tórax.
Diabetes mellitus tipo 2.
Alto número de ciclos menstruales de por vida.

Factores de embarazo tardío.
Paridad baja o no embarazos.
Edad avanzada en el primer parto a término.
Lactancia acortada o sin ella.
Obesidad.
Dieta alta en grasas y baja en fibra.
Consumo del alcohol.
Tabaquismo.
Exposición a hormonas esteroides. <ul style="list-style-type: none"> • Terapia hormonal para síntomas del climaterio. • Anticonceptivos orales recientes.
Baja actividad física.

***Cuadro adaptado de Loibl, S et al. Breast cancer. Lancet. 2021**

El cáncer de mama invasivo se clasifica actualmente como carcinoma ductal inespecífico y subtipos específicos.

Los subtipos específicos de cáncer de mama tienen definiciones claras, mientras que el tipo inespecífico contiene todos los cánceres que no son subtipos específicos. Los cánceres ductales invasivos inespecíficos representan aproximadamente 60-75 % de los cánceres de mama. Los tipos específicos componen el 20-25 % de todos y los tipos más comunes dentro de este grupo son los tumores lobulillares, tubulares, papilares y mucinosos. La heterogeneidad dentro de un solo tumor (intratumoral) o entre tumores morfológicamente similares del mismo tipo (intertumoral) es bien conocida y aceptada actualmente.

Un componente absolutamente necesario de los informes de patología es el "grado histológico" y se determina mediante la evaluación del grado de diferenciación tumoral, pleomorfismo nuclear / grado y proliferación. La evaluación histológica mediante este método es semicuantitativa, pero permite ayudar a determinar el pronóstico de la enfermedad ⁴.

Únicamente la clasificación morfológica (grado nuclear, índice mitótico...) y los parámetros clínicos patológicos (tamaño tumoral, metástasis...) son insuficientes para predecir el comportamiento real del tumor mamario ⁵.

1.2 CONSIDERACIONES PATOLÓGICAS PARA ENTENDER LOS SUBTIPOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA

1.2.1 GRADO HISTOLÓGICO DEL TUMOR (Tabla 2).

Existen varios sistemas disponibles para determinar el grado histológico del tumor, uno de ellos es el *Nottingham Histologic Score*, el cual toma tres factores en consideración:

1. La cantidad de formación de glándulas.
2. Características nucleares
3. Actividad mitótica.

Cada una de estas características es puntuada del 1 al 3, posteriormente se suman para alcanzar un mínimo de 3 y un máximo de 9 puntos. Posteriormente, se determinar el grado:

- Grado I: 3-5 ptos (bien diferenciado)
- Grado II: 6-7 ptos (moderadamente diferenciado)
- Grado III: 8-9 ptos (pobrementemente diferenciado) ^{5, 6}.

Tabla 2. Grados Histológicos del Cáncer de Mama.

GRADOS HISTOLÓGICO DEL CÁNCER DE MAMA		
GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3
Diferenciación tubular/glandular >75 % formas glandulares del tumor	Diferenciación tubular/glandular 10-75 % formas glandulares del tumor	Diferenciación tubular/glandular <10 % formas glandulares del tumor
Pleomorfismo nuclear: Células uniformes, con núcleo pequeño, similar al tamaño de las células epiteliales normales de la mama	Pleomorfismo nuclear: Células mayores que las normales con núcleo vesicular abierto, nucleolo visible y variabilidad moderada en tamaño y forma	Pleomorfismo nuclear: Células con núcleo vesicular, nucleolo prominente, variación marcada en tamaño y forma
Conteo mitótico: <7 mitosis p/campo	Conteo mitótico: 8-15 mitosis p/campo	Conteo mitótico: >6 mitosis p/campo

*Cuadro adaptado de la clasificación de Nottingham. *Articles. Johns Hopkins Medicine. Department of Pathology. 2021.*

1.2.2 SUBTIPO HISTOLÓGICO

El subtipo histológico tiene papel adicional en el pronóstico del cáncer de mama. En el contexto histopatológico, las características del tipo celular, número de células, tipo y localización de la secreción, perfil inmunohistoquímico y las características de la arquitectura, determina si el tumor es de tipo ductal o invasor. Con esto, hay que precisar que, el 50-80 % de los tumores de cáncer de mama que son diagnosticados de novo representan al carcinoma ductal invasivo (CDI) y el resto de los casos son clasificados como carcinoma lobulillar invasor (CLI). Los CDI's pueden ser tanto de tipo inespecífico como de tipo específico.

Los carcinomas de tipo específico incluyen las variantes:

- Medular.
- Metaplásico.
- Apócrino.
- Mucinoso.
- Cribiforme.
- Tubular.
- Neuroendócrino.
- Lobulillar clásico.
- Lobulillar pleomórfico ⁵.

1.2.3 BIOMARCADORES

Son 4 los biomarcadores que son constantes en los carcinomas invasivos y que desempeñan un papel en el pronóstico y manejo clínico.

1.2.3.1 RECEPTORES DE ESTRÓGENO Y PROGESTERONA

El RE es un factor de transcripción nuclear que regula el desarrollo y proliferación del tejido mamario, tanto para procesos benignos como para entidades malignas. El RP es igualmente un factor de transcripción nuclear y participa en la vía de regulación del RE. La mayoría de los procesos neoproliferativos de mama que expresan RE, también reproducirán RP, no así los tumores que no tienen RE, los cuales tampoco tendrán RP.

Como dato, el 75 % de los carcinomas invasivos, son positivos a receptores hormonales, lo que les confiere más posibilidad de éxito y remisión en el tratamiento, menor grado histológico y comportamiento más benigno. Se considera que un tumor de mama es hormonalmente tratable cuando tiene al menos 1 % de células positivas a receptores hormonales ⁶.

1.2.3.2 RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO 2 (HER2)

El HER2, representa un factor de transcripción y que al igual que los receptores hormonales, pueden ser encontrado tanto en células benignas como malignas. Este tipo de tumores que expresan el HER2, se les considera tumores más agresivos que los que tiene receptores hormonales, asociándose a mayor tasa de metástasis y disminución global de la supervivencia.

En cuanto la identificación por inmunohistoquímica, a este tipo de tumores se les da una puntuación de 0 a 3: de 0 o 1+ se considera HER2 negativo, un 3+ es HER2 positivo y un 2+ es HER2 indeterminado y está sujeto a mayor comprobación mediante la técnica de hibridación in situ (FISH) ^{6,7}.

1.2.3.3 Ki-67

Es una proteína no histona involucrada en los primeros pasos de síntesis de ARNr dependiente de polimerasa I. La detección de esta proteína está ligada a la tasa de citoproducción. El índice de Ki-67 es útil para seleccionar pacientes con receptores de hormonas positivos y valoración el tipo de tratamiento. Los tumores de mama son clasificados como proliferación alta (<15 %), media (16-30 %) y alta (>30 %) ^{6,7}.

Los diferentes estudios han mostrado que, el cáncer es una enfermedad heterogéneamente molecular y que varía en la clínica. Es una enfermedad compleja que proyecta diferentes patrones en la expresión de genes, ergo, influyen en el pronóstico. Investigadores como Perou y Solie propusieron la clasificación molecular basado en microarreglos de ADNc. Se demostró que existen subtipos de

cáncer de mama con diferencias en la expresión de los genes, por tanto, reflejando el fenotipo individual, pronóstico y planificación del tratamiento ^{4, 5}.

1.3 SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA Y CARACTERÍSTICAS POR ECOGRAFÍA

Basados en la comprensión de la expresión genética, son 4, los subtipos moleculares que se han propuesto hasta el día de hoy: **Luminal A**, **Luminal B**, **Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)** y **Triple Negativo (TN)** (Tabla 3).

La segregación de los diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama, son debido a genes relacionados con la expresión de receptores de estrógeno, progesterona, HER2 y Ki-67. A todos estos receptores se les conoce en conjunto como “panel inmunohistoquímico” ^{5, 8}.

Tabla 3. Subtipos Moleculares del Cáncer de Mama

SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA					
SUBTIPO MOLECULAR	LUMINAL A	LUMINAL B		HER2+	TRIPLE NEGATIVO
		(HER2-)	(HER2+)		
BIOMARCADORES	RE+ RP+ HER2- Ki67 bajo	RE+ RP- HER2- Ki67 alto	RE+ RP+/- HER2+ Ki67 bajo/alto	RE- RP- HER2+ Ki67 alto	RE- RP- HER2- Ki67 alto
FRECUENCIA DE CASOS (%)	40-50	20-30		15-20	10-20
PRONÓSTICO	Bueno	Intermedio		Pobre	Pobre
TERAPIA	HT	HT QT	HT QT Terapia dirigida	Terapia dirigida QT	Quimioterapia Inhibidores PARP

RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; HT: hormonoterapia; QT: quimioterapia; PARP: poli ADP-ribosa polimerasa
 *Cuadro adaptado de Gomes, R., & Mormino, K. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? Mastology. 2020.

1.3.1 LUMINALES

Los carcinomas del subtipo luminal, tienen un patrón similar al componente luminal epitelial de los ductos galactóforos.

El subtipo **Luminal A**, expresa ambos tipos de receptores hormonales: estrógeno (E) y progesterona (P), son tumores de baja grado histológico, no amplifican el HER2 y tiene un índice de proliferación bajo expresado en el Ki-67. Es el subtipo molecular más frecuente (hasta el 50 %) y es el que se asocia a mejor pronóstico y sobrevida de hasta el 80 % a los 5 años ⁹.

Los carcinomas de tipo **Luminal B** también expresan receptores para estrógeno y progesterona, pero en menor grado que el subtipo Luminal A; presenta mayor actividad mitótica expresado en el Ki-67, además de un mayor grado histológico. El pronóstico es similar al de los subtipos no-luminales. De acuerdo a diferentes series, este subtipo alcanza hasta el 40 % de los casos totales de cáncer de mama. Cabe mencionar, que el subtipo Luminal B, puede o no presentar receptor tipo HER2, por lo que tendríamos carcinomas Luminales HER2 positivo y negativo ¹⁰.

En cuanto a las características ecográficas de los subtipos Luminal, se ha observado que, los **Luminales A**, son tumores de márgenes no circunscritos (frecuentemente espiculados), presentan halo ecogénico y sombra acústica posterior que está relacionado con la reacción desmoplásica.

Los de tipo **Luminal B**, presentan las mismas características que los de tipo Luminal A, pero se ha visto que existe mayor distorsión de la arquitectura y un incremento en la vascularidad; esto último tiene relación con la presencia del receptor de HER2 presente en algunos de ellos, lo que conduce a una sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ^{11, 12}.

1.3.2 HER2

El protooncogen HER2 es localizado en el cromosoma 17 y codifica una proteína de membrana en las células malignas con actividad tirosina cinasa. La sobreexpresión del HER2 se encuentra en el 20 % de los carcinomas de mama. Se asocia con un pobre pronóstico a los 5 años, por encima de los carcinomas RE-positivo/HER2-

positivo, sin embargo, existen terapias dirigidas para este subtipo que incrementa la supervivencia ¹³.

En el estudio de ultrasonido, se identifican como tumoraciones de márgenes irregulares (incluso espiculados), marcadamente hipoecoico, con reforzamiento posterior y calcificaciones (no valoradas correctamente por este método de diagnóstico). Algunas imágenes en estos tipos de tumores, se pueden describir como lesiones no masa (32 %) ^{11, 14}.

1.3.3 TRIPLE NEGATIVO (SIMILAR AL BASAL)

El cáncer TN por definición, no presenta receptores para progesterona, estrógeno ni tampoco para HER2. Es uno de los prototipos de los subtipos moleculares de cáncer de mama, que resulta clave su diagnóstico por el pobre pronóstico que conlleva. Si bien representa del 11-20 % del total de los casos de cáncer de mama (de acuerdo a varias series de casos), si es responsable del 23-28 % de enfermedad localmente avanzada. Presenta características imagenológicas distintivas a los otros subtipos moleculares por lo que es preciso su diagnóstico temprano ¹⁵.

Los cánceres TN, se subdividen en dos, de acuerdo a la expresión de otros marcadores.

- El **subtipo similar al basal (BL)**, presenta características similares en la expresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), citoqueratina (CK) 5/6, 14 y 17. También se caracteriza por presentar mutaciones al gen BRCA1. Al carecer de los receptores antes mencionados, éstos no responden a terapias hormonales, sino más bien a medicamentos citotóxicos (quimioterapia).
- El **subtipo bajo en claudina (CL)**, se caracteriza por baja expresión de E-caderina, mucina-1, molécula de adhesión celular epitelial (EpCAM) y claudinas, además de limitada proliferación de genes asociados a la proliferación celular como Ki-67. Más aun, este subtipo sí presenta elevada

expresión de genes de transición del epitelio mesénquima como CD14, CD79b y vav1 ¹⁶.

Se han publicado varios artículos que describen las características sonográficas de los cánceres TN, en las cuales se mencionan que se presentan como tumoraciones ovales o redondas, de márgenes circunscritos (25 % de los casos), reforzamiento acústico posterior (25-40 %) y que se suele confundir en ocasiones con nódulos de carácter benigno, además es de notar que, no es frecuente encontrar el anillo ecogénico como dato de reacción desmoplásica, ya que este tipo de cáncer no presenta margen infiltrativo visible, sino más de tipo mecánico ^{15, 17}.

1.4 LESIONES NO MASA

No existe una definición consensada acerca de lo que es una lesión no masa, sin embargo, la mayoría de los profesionales concuerda en que se trata de una zona mal definida sin bordes claramente identificables, de ecogenicidad variable (generalmente hipoecoica) que no presenta la definición de una masa y que es vista en diferentes planos durante la exploración ecográfica.

Hay que mencionar que LNM han sido descritas y mayormente estudiadas principalmente en la resonancia magnética y están incluidas en el lexicon de BI-RADS 5ª ed. Para las lesiones por ecografía, éstas aún están en estudio y la clasificación por BI-RADS ecográfico están basadas en el expertise intraobservador junto con las antecedentes de la paciente ¹⁸.

Los subtipos moleculares identificables en la LNM guardan relación con la frecuencia de las lesiones caracterizables por BI-RADS: en primer lugar, están las lesiones del subtipo Luminal A, siguiendo con las lesiones de los Luminal B, HER2 y Triple Negativo ¹⁹.

Las principales características se describen en la siguiente tabla:

Tabla 4. Lesiones No Masa: Caracterización por Ultrasonido

<i>ECOGENICIDAD</i>	<i>DISTRIBUCIÓN</i>	<i>HALLAZGOS ASOCIADOS</i>
Predominio HIPOECOICO	Focal	Calcificaciones
Predominio HIPERECOICO	Lineal	Arquitectura ductal o tubular
MIXTO	Regional	Sombra acústica posterior
Predominio ANECOICO		Distorsión de la arquitectura

*Cuadro adaptado de B. Choe, J., Chikarmane, SA., & Giess CS. Nonmass Findings at Breast US: Definition, Classifications, and Differential Diagnosis. Radiographics. 2020.

1.5 VOCABULARIO BI-RADS ECOGRÁFICO (5ª. Ed)

1.5.1 COMPOSICIÓN DEL TEJIDO MAMARIO

- a) Textura adiposa homogénea: los lóbulos y los fascículos grasos son de ecogenicidad uniforme y representan las estructuras de soporte que constituyen la mayor parte del tejido mamario.
- b) Textura fibroglandular homogénea: área gruesa de tejido fibroso y glandular que muestra ecogenicidad uniforme debajo de una capa delgada de lóbulos adiposos de menor ecodensidad.
- c) Textura heterogénea: diferentes áreas de hipoecoicas e hiperecoicas.

1.5.2 NÓDULO: lesión ocupante del espacio y son tridimensionales o en dos planos.

A. Forma

- a) *Ovalada*: pueden tener dos o tres ondulaciones.
- b) *Redondeada*: dimensiones iguales en sus diferentes ejes.
- c) *Irregular*: la tumoración no se acomoda a ninguna de las formas descritas.

B. Orientación: relación con el plano cutáneo

- a) *Paralela*: el diámetro mayor del nódulo es paralelo al plano cutáneo
- b) *No paralela*: el diámetro mayor del nódulo no es paralelo al plano cutáneo

C. Margen: representa los límites o bordes de la lesión

- a) *Circunscrito*: bien definido, con una transición marcada entre la lesión y el tejido circundante. Todo el margen es claro.
- b) *No circunscrito*: si alguna región del margen no es nítida.
- i. *Indefinido*: los límites no están claramente delimitados del tejido circundante, ya sea en su totalidad o parte de ella. Se incluyen las lesiones con borde de mayor ecogenicidad.
 - ii. *Angulado*: las lesiones presentan bordes afilados.
 - iii. *Microlobulado*: pequeñas ondas de ciclo corto.
 - iv. *Espiculado*: salientes delgadas desde la lesión.

D. Ecogenicidad

- a) *Anecoica*: no contiene ecos internos
- b) *Hiperecoica*: si es mayor que el tejido adiposo o igual al tejido fibroglandular
- c) *Hipoecoica*: menor ecogenicidad que la grasa adyacente con ecos tenues en su estructura
- d) *Isoecoica*: misma ecogenicidad que la grasa subcutánea
- e) *Compleja*: ecos tanto anecoicos como ecogénicos
- f) *Heterogénea*: distintas ecogenicidades dentro del nódulo

E. Hallazgos sónicos posteriores: modificación de la transmisión del sonido que genera la lesión.

- a) *Sin cambios sónicos posteriores*
- b) *Reforzamiento sónico posterior*: baja atenuación del haz del sonido
- c) *Sombra acústica posterior*: el haz de sonido se topa con una estructura con mayor densidad y es reflejada en su mayor parte.
- d) *Patrón mixto*: más de un hallazgo de los antes mencionados.

1.5.3 CALCIFICACIONES

- A. Intranodulares
- B. Extranodulares
- C. Intraductales

1.5.4 HALLAZGOS ASOCIADOS:

- A. Distorsión de la arquitectura:

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- B. Cambios ductales: dilatación quística de uno o más conductos, expansión de uno o más conductos hacia o desde nódulos malignos o presencia de lesiones ocupantes, trombos o material extraño dentro del conducto.
 - C. Cambios cutáneos
 - a) Engrosamiento cutáneo: >2 mm (pariareolar: >4 mm)
 - b) Retracción cutánea: plano cóncavo, oscurecido, hundido.
 - D. Edema: aumento de la ecogenicidad del tejido circundante con un patrón reticular.

1.5.5 VASCULARIDAD

- A. Carente
- B. Central
- C. Periférica

1.5.6 ELASTICIDAD

- A. Blanda
- B. Intermedia
- C. Rígida ²⁰.



SECCIÓN II. METODOLOGÍA.

2.1 JUSTIFICACIÓN

2.1.1 Magnitud e impacto.

La prevalencia del cáncer de mama a nivel global y nacional es alta, además, de que es la primera causa de muerte por tumor maligno en la mujer, por lo que resulta de la correcta identificación por los medios de imagen existentes y que presenten buena sensibilidad y especificidad. Aunque la mastografía es el estándar de oro, se decide optar por el método de ultrasonido ya que cuenta con las ventajas de que es accesible, económico y portátil, además que es un método que muchos profesionales de la salud no radiólogos usan como diagnóstico inicial en muchas ocasiones para diagnóstico de patología mamaria palpable o no palpable.

Es muy importante caracterizar por ultrasonido los subtipos moleculares ya que existen tumores que pueden tener márgenes circunscritos debida a su limitada o ausente reacción estromal o inflamatoria como el carcinoma ductal in situ de alto grado con tipo específico como el medular, adenoideo quístico, apócrino, metaplásico o adenoescamoso que simulan nódulos benignos, por lo cual es importante conocer su correcta morfología.

2.1.2 Aplicabilidad.

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, cuenta con 5 equipos de ultrasonido para la realización de una gran variedad de estudios que se ofrecen a las diferentes especialidades médicas que cuenta el hospital; uno de ellos (SIEMENS HELX EVOLUTION), tiene un transductor lineal de alta frecuencia de 18 MHz con protocolos específicos de mama que aumentan la sensibilidad diagnóstica y que es el que se emplea exclusivamente en las pacientes con sospecha de patología mamaria.

2.1.3 Factibilidad.

El estudio se realiza en el Centenario Hospital Hidalgo, que cuenta con médicos radiólogos certificados y capacitados (una de ellos con alta especialidad en imagen mamaria), además del equipo ecográfico dedicado para la correcta caracterización del órgano mamario. Se cuenta además con la base de datos del sistema PACS de la institución y los registros del programa de cáncer de mama del CHMH. Todo lo anteriormente mencionado, sin generar mayor gasto económico.

2.1.4 Propósito del estudio.

Reconocer las características ecográficas en relación a los diferentes subtipos de cáncer de mama de nuestra institución, que permita hacer la correlación de forma fiable de lo documentado en la literatura y determinar cómo se ven por ultrasonido las lesiones malignas según su subtipo molecular para ayudarnos a realizar un mejor diagnóstico.

2.2 PREGUNTA DE TESIS.

¿Cuáles son las características ecográficas del cáncer de mama según sus subtipos moleculares de acuerdo al BI-RADS en pacientes del CHMH?

2.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las características por ultrasonido de los tumores malignos como la forma y el margen están en relación con la presencia o ausencia de reacción estromal o inflamatoria y en cada uno de los subtipos moleculares de cáncer de mama tiene ya identificadas estas características visualizadas por ultrasonido, sin embargo, algunos de ellos comparten características comunes; y de mención especial algunos de ellos hacen simular tumoraciones benignas, lo cual elevaría a una cantidad considerable de falsos negativos, ergo, el aumento en la incidencia de enfermedad avanzada, además de mal pronóstico por éste tipo de neoplasia.

2.4 OBJETIVO GENERAL.

1. Documentar las características morfológicas ecográficas de los tumores que presentaron las pacientes con cáncer de mama y correlacionarlas con su subtipo molecular, en el periodo comprendido de los años 2016 al 2020 en nuestro hospital CHMH.

2.4.1 Objetivos específicos.

1. Documentar hallazgos asociados al tumor.
2. Identificar el número de pacientes con cáncer de mama.

2.5 TIPO DE ESTUDIO.

Descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo.

2.6 POBLACIÓN EN ESTUDIO.

Se realiza estudio retrospectivo en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama del CHMH y que hayan sido categorizadas como BI-RADS 4 o mayor, con posterior diagnóstico definitivo mediante histopatología e inmunohistoquímica. Se analizaron las características ecográficas específicas de acuerdo la clasificación del BI-RADS y se correlación con su subtipo molecular correspondiente.

2.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN.

2.7.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes con cáncer de mama documentado en el periodo comprendido del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2020.
- Pacientes con diagnóstico BI-RADS 4 o 5, con estudio ecográfico primario o complementario.
- Pacientes que cuenten con su estudio de inmunohistoquímica.

2.7.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes categorizadas como BI-RADS 3 o menor.
- Pacientes con diagnóstico reciente de BI-RADS 4 o mayor, a las que no se les haya realizado estudio histopatológico con inmunohistoquímica.
- Pacientes que no hayan tenido ultrasonido al momento del diagnóstico.
- Pacientes con imágenes insuficientes y no caracterizables.

2.8 DESCRIPCIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

2.8.1 Variable Dependiente

- Cáncer de mama

2.8.2 Variables Independientes.

- Características del nódulo (forma, orientación, márgenes, ecogenicidad, hallazgos acústicos posteriores), hallazgos asociados, calcificaciones.
- Edad.
- Sexo.

2.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Frecuencias y medidas de centralización.

2.10 TIPO DE MUESTREO.

Por conveniencia, no probabilístico.

SECCIÓN III. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.

3.1 REFERENCIAS DEL LUGAR Y POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se obtiene la información e imágenes del área de ultrasonido del servicio de imagenología de nuestro hospital, donde previamente se revisaron a pacientes hayan llegado por protocolo de tamizaje, diagnóstico o segunda opinión y se les haya realizado el estudio ecográfico de la glándula mamaria con posterior clasificación de BIRADS 4 o 5 y que cuenten con confirmación de histopatológica de cáncer de mama.

3.2 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Revisión y recopilación de los datos de nuestro archivo de PACS, registrando las características ecográficas que presentaron las lesiones malignas de mama basadas en la clasificación del BIRADS, de todas las pacientes con cáncer de mama ya confirmado, en el periodo comprendido entre 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2020 de nuestro hospital y a las cuales se les haya realizado un ultrasonido mamario al inicio del diagnóstico.

Posteriormente, se documentan y clasificaran las características de cada lesión utilizando el léxico del BI-RADS ecográfico y se registra su relación con el resultado histológico y de inmunohistoquímica.

3.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Se adaptan las disposiciones de la Ley General de Salud relativas a la investigación sanitaria, junto con la declaración de Helsinki de 1964, modificada en Tokio en 1975. Leyes vigentes de la legislación actual en salud en México.

3.4 RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

3.4.1 Recursos humanos.

Médicos radiólogos certificados del hospital.

Residentes de la especialidad médica de imagenología diagnóstica y terapéutica.

Personal del programa de cáncer de mama del CHMH

Personal de patología

3.4.2 Recursos materiales.

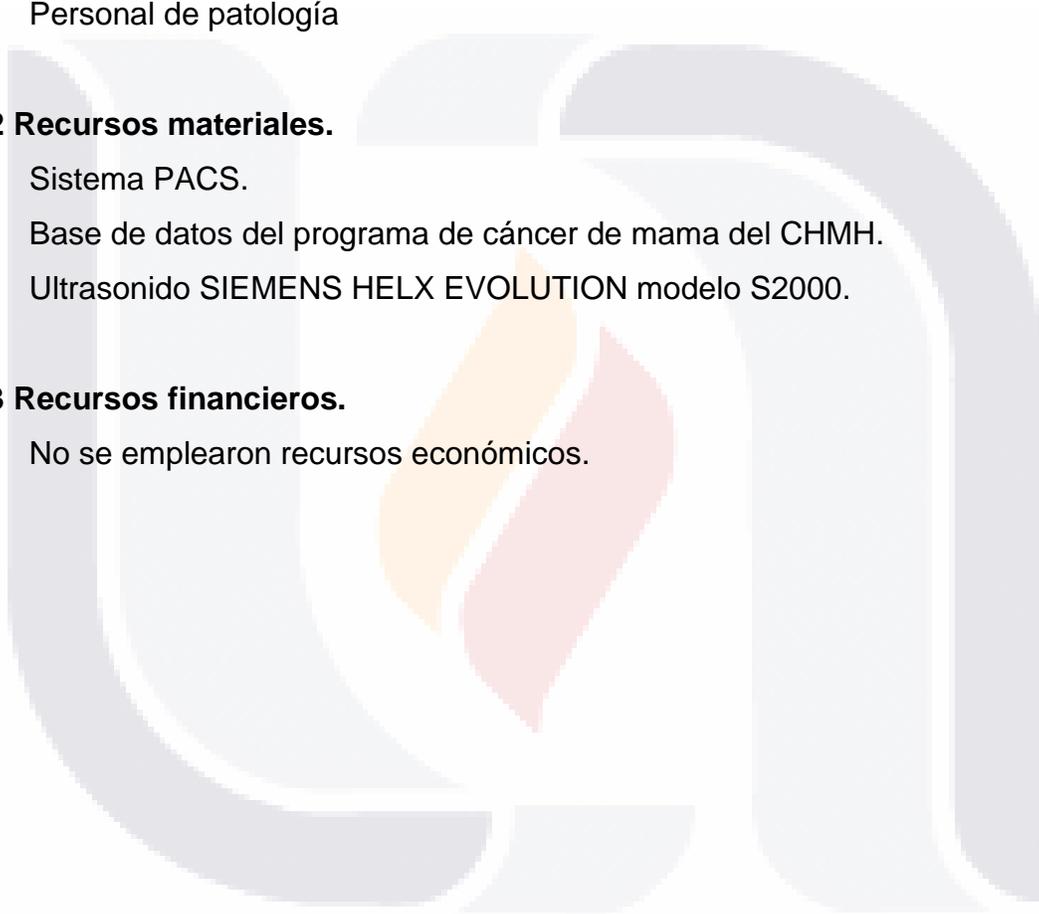
Sistema PACS.

Base de datos del programa de cáncer de mama del CHMH.

Ultrasonido SIEMENS HELX EVOLUTION modelo S2000.

3.4.3 Recursos financieros.

No se emplearon recursos económicos.



SECCIÓN IV. RESULTADOS.

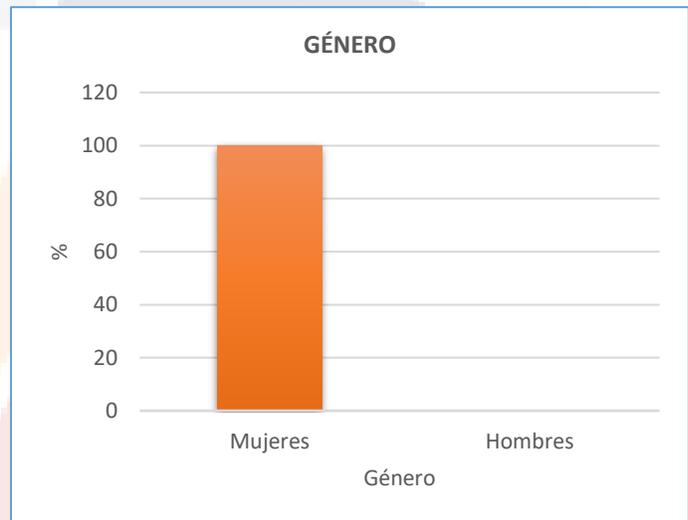
4.1 FRECUENCIAS.

Todas las pacientes presentaban estudio ecográfico prebiopsia y estudio inmunológico para determinar el subtipo molecular del cáncer de mama, por lo que, se englobaron 93 pacientes.

La totalidad fueron pacientes del género femenino (Tabla 5 / Gráfica 1).

Tabla 5 y Gráfica 1 – Género

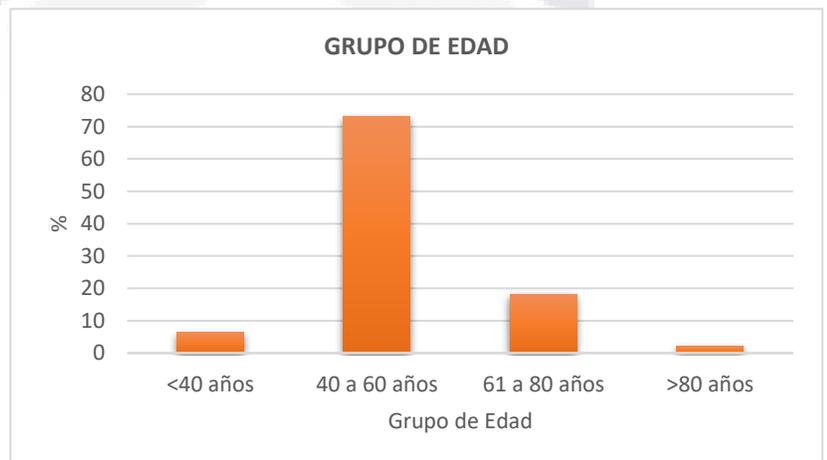
	Frecuencia	%
Mujeres	93	100%
Hombres	0	0%
Total	93	100%



El rango de edad se ubicó entre los 35 a los 85 años, siendo más frecuente el grupo de 40 a 60 años (73.1 %), con menor frecuencia para el grupo de >80 años (2.1 %). Se obtuvo una media de 52 años, una mediana de 49 años y una moda de 49 años (Tabla 6 / Gráfica 2).

Tabla 6 y Gráfica 2. Grupo de edad.

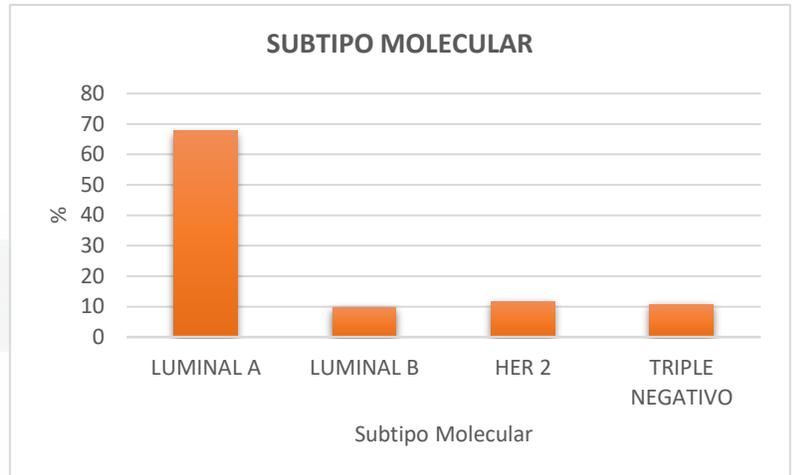
	Frecuencia	%
<40 años	6	6.4%
40 a 60 años	68	73.1%
61 a 80 años	17	18.2%
>80 años	2	2.1%
Total	93	100.0%



El subtipo molecular Luminal A representó en 67.7 %, seguido por el HER2 con 11.8 %, Triple Negativo con 10.8 % y con la menor frecuencia de casos fue para el Luminal B con el 9.7 % (Tabla 7 / Gráfica 3).

Tabla 7 y Gráfica 3. Subtipo molecular

	Frecuencia	%
LUMINAL A	63	67.7%
LUMINAL B	9	9.7%
HER2	11	11.8%
TRIPLE NEGATIVO	10	10.8%
Total	93	100%



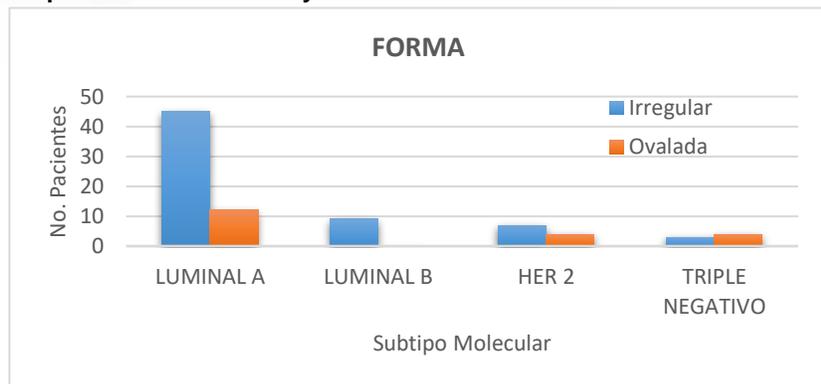
4.2 TABLAS CRUZADAS.

De las 93 pacientes, 84 de ellas (90.4 %) se incluyeron en la caracterización de acuerdo a los establecido al BI-RADS, las restantes 9 pacientes (9.6 %) se hace referencia como Lesiones No Masa.

De manera global, la forma irregular predominó en un 76.2 % sobre la forma ovalada en todos los subtipos moleculares, sin embargo, en los casos del subtipo Triple Negativo, la forma ovalada, resultó la más frecuente en un 57.1 % (Tabla 8 / Gráfica 4).

Tabla 8 y Gráfica 4. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de la forma de la lesión.

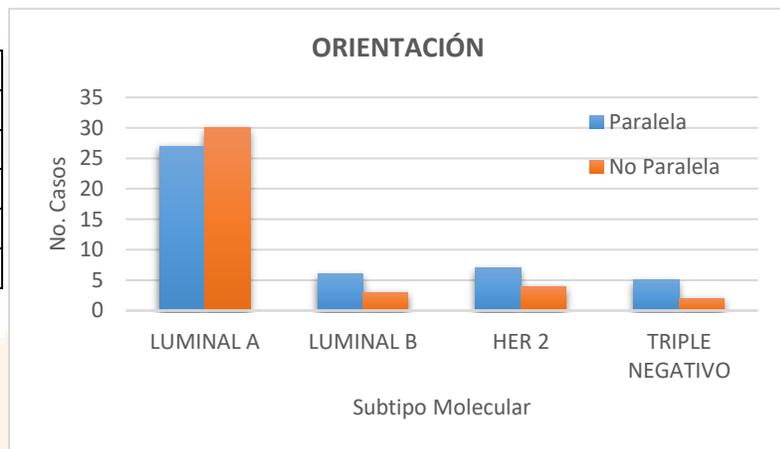
	Irregular	Ovalada
LUMINAL A	45	12
LUMINAL B	9	0
HER2	7	4
TRIPLE NEGATIVO	3	4
Total	64	20



La orientación paralela predominó en un 53.6 % sobre la orientación no paralela en todos los subtipos moleculares, sin embargo, en los casos del subtipo Luminal A, la orientación no paralela, resultó discretamente más frecuente con un 52.6 % (Tabla 9 / Gráfica 5).

Tabla 9 y Gráfica 5. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de la orientación.

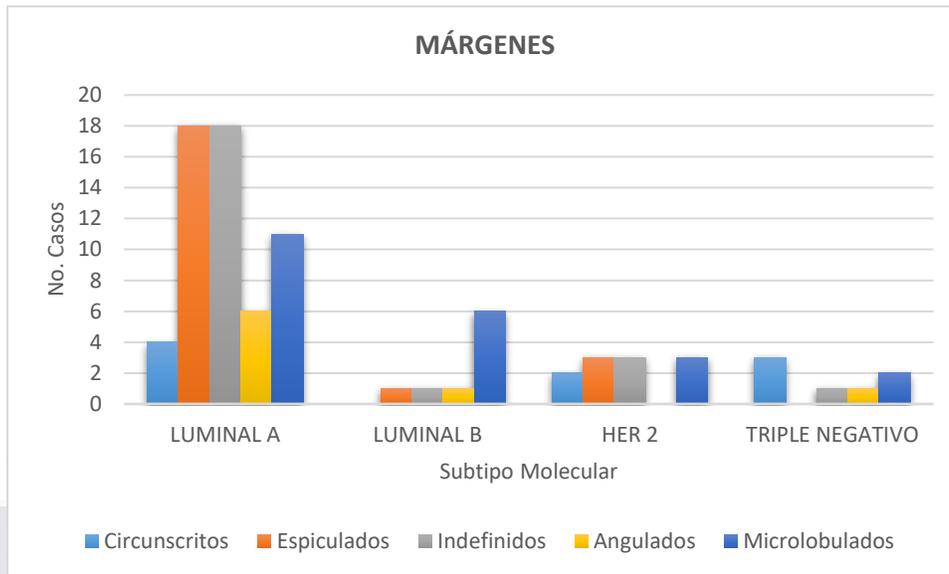
	Paralelo	No Paralelo
LUMINAL A	27	30
LUMINAL B	6	3
HER2	7	4
TRIPLE NEGATIVO	5	2
Total	45	39



Hubo poca diferencia respecto al margen predominante, del que se puede referir con un 27.4 % el margen indefinido de manera general. Respecto al número de casos por subtipo molecular, en el Luminal A, los más frecuentes fueron espiculado e indefinido con un 31.6 % cada uno; microlobulado en un 66.7 % en el Luminal B; espiculado, indefinido y Microlobulado con un 27.3 % cada uno; y circunscritos en el subtipo Triple Negativo con un 42.9 % (Tabla 10 / Gráfica 6).

Tabla 10 y Gráfica 6. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de los márgenes.

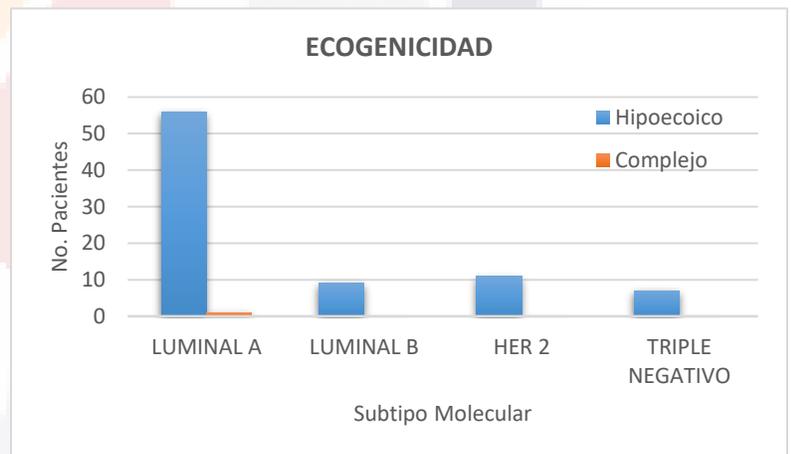
	Circunscritos	Espiculados	Indefinidos	Angulados	Microlobulados
LUMINAL A	4	18	18	6	11
LUMINAL B	0	1	1	1	6
HER2	2	3	3	0	3
TRIPLE NEGATIVO	3	0	1	1	2
Total	9	22	23	8	22



En todos los subtipos moleculares, de manera general, se encontró que, las lesiones de tipo hipoecogénico fueron ampliamente predominantes con un 98.8 % (Tabla 11 / Gráfica 7).

Tabla 11 y Gráfica 7. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de la ecogenicidad.

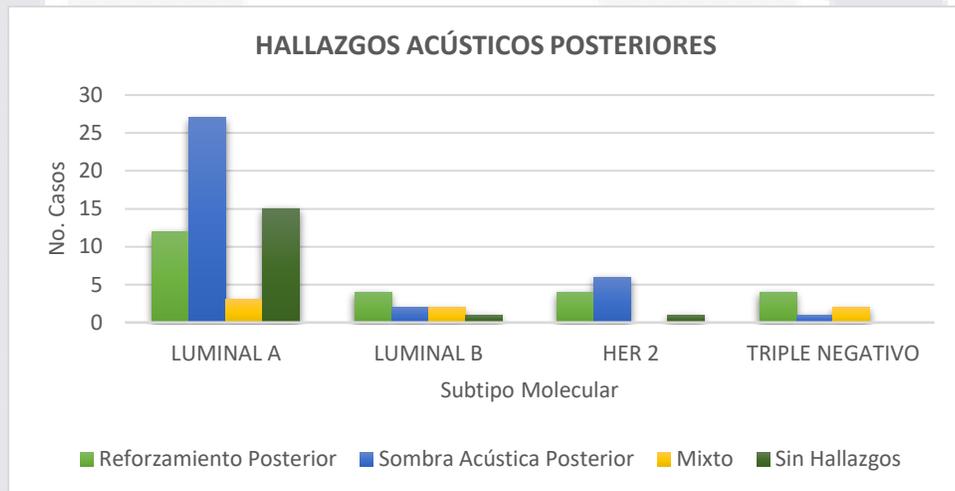
	Hipoecoico	Complejo
LUMINAL A	56	1
LUMINAL B	9	0
HER2	11	0
TRIPLE NEGATIVO	7	0
Total	83	1



El hallazgo que predominó de manera global fue sombra sónica posterior con un 42.9 %. En cuanto a cada uno de los subtipos moleculares: Luminal A, sombra sónica posterior con 47.4 %; Luminal B, reforzamiento posterior con 44.4 %; HER2, sombra sónica posterior con 54.5 % y Triple Negativo, reforzamiento posterior con 57.1 % (Tabla 12 / Gráfica 8).

Tabla 12 y Gráfica 8. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de los hallazgos acústicos posteriores.

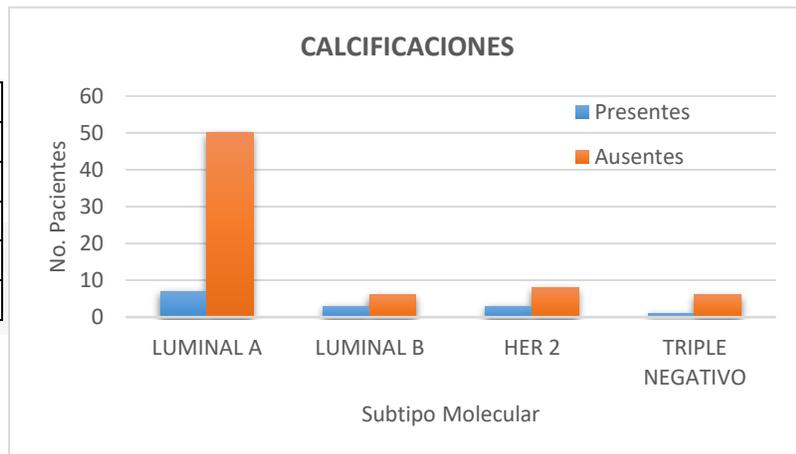
	Reforzamiento Posterior	Sombra Acústica Posterior	Mixto	Sin Hallazgos
LUMINAL A	12	27	3	15
LUMINAL B	4	2	2	1
HER2	4	6	0	1
TRIPLE NEGATIVO	4	1	2	0
Total	24	36	7	17



Conjuntamente, en todos los subtipos moleculares, las calcificaciones estuvieron ausentes en un 83.3 %, superando más del 65 % de manera individual (Tabla 13 / Gráfica 9).

Tabla 13 y Gráfica 9. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de las calcificaciones.

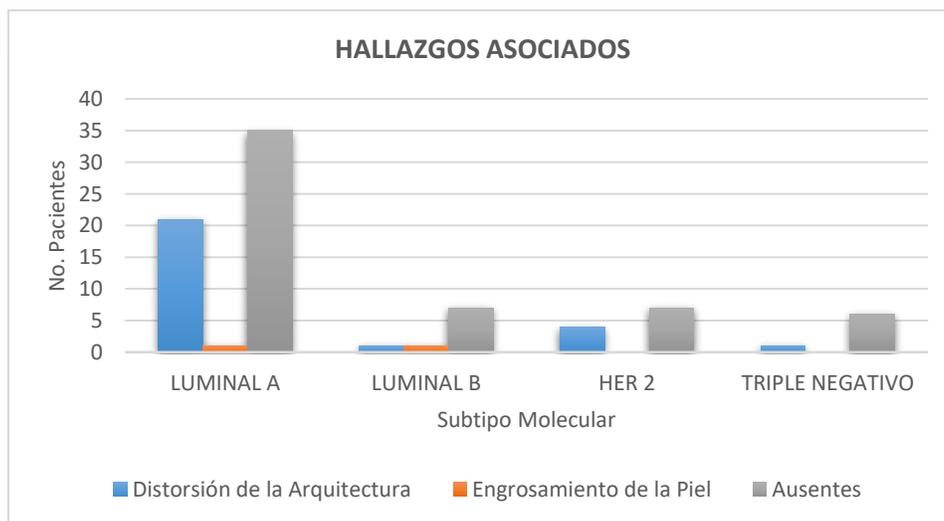
	Presentes	Ausentes
LUMINAL A	7	50
LUMINAL B	3	6
HER2	3	8
TRIPLE NEGATIVO	1	6
Total	14	70



De manera global en todos los subtipos moleculares, los hallazgos asociados estuvieron ausentes en un 65.5 %, superando más del 60 % si se transpola a cada uno de los subtipos moleculares, aunque destaca la distorsión de la arquitectura en el Luminal A en 36.8 %. Y HER2 con 36.8 % (Tabla 14 / Gráfica 10).

Tabla 14 y Gráfica 10. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de los hallazgos asociados.

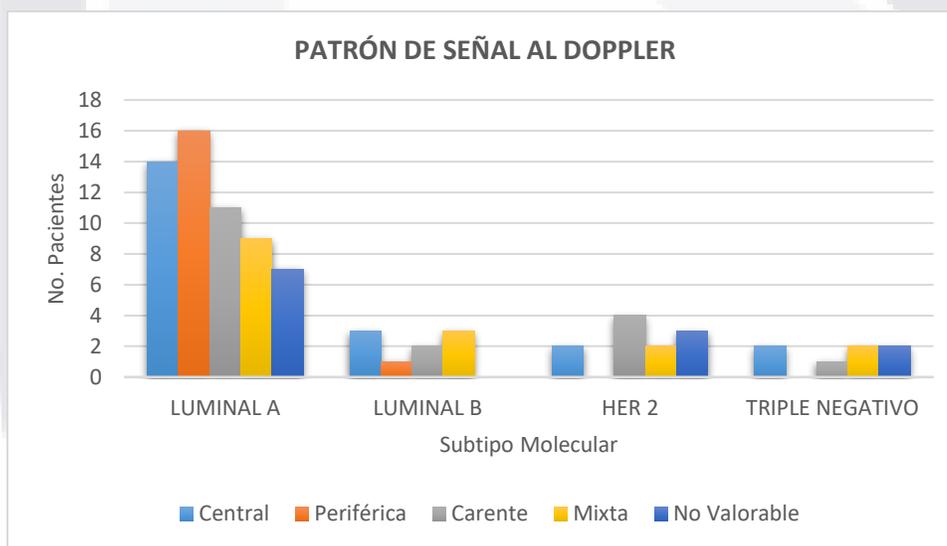
	Distorsión de la Arquitectura	Engrosamiento de la Piel	Ausentes
LUMINAL A	21	1	35
LUMINAL B	1	1	7
HER2	4	0	7
TRIPLE NEGATIVO	1	0	6
Total	27	2	55



De manera global, el patrón interno de señal al Doppler fue el que predominó en un 25.0 %. Para el Luminal A el que tuvo mayor frecuencia fue el anular (28.1 %); interna y mixta (33.3 %) para el Luminal B; ausente (36.4 %) para el HER2 e interna y mixta (28.6 %) para el Triple Negativo (Tabla 15 / Gráfica 11).

Tabla 15 y Gráfica 11. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de las características al patrón de señal del Doppler.

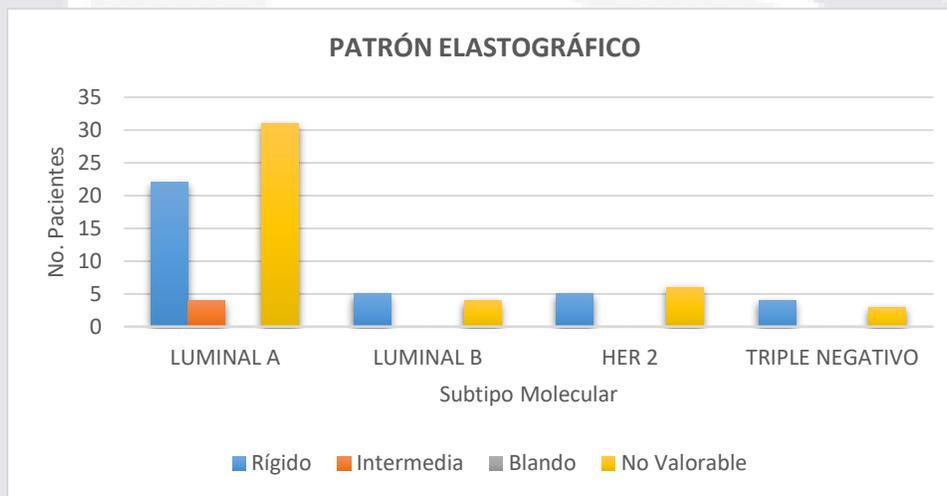
	Interno	Anular	Ausente	Mixta	No Valorable
LUMINAL A	14	16	11	9	7
LUMINAL B	3	1	2	3	0
HER2	2	0	4	2	3
TRIPLE NEGATIVO	2	0	1	2	2
Total	21	17	18	16	12



No valorable en un 52.4 % de manera global y de manera individual con más del 50 % en los subtipos Luminal A y HER2. Los que tuvieron patrón elastográfico duro con 55.6 % y 57.1 % fueron los subtipos Luminal B y Triple Negativo respectivamente (Tabla 16 / Gráfica 12).

Tabla 16 y Gráfica 12. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización del patrón elastográfico.

	Duro	Intermedia	Blando	No Valorable
LUMINAL A	22	4	0	31
LUMINAL B	5	0	0	4
HER2	5	0	0	6
TRIPLE NEGATIVO	4	0	0	3
Total	36	4	0	44

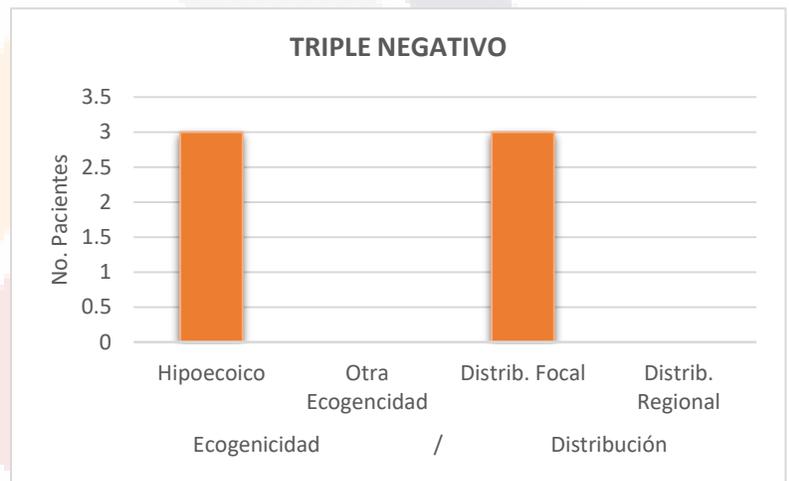
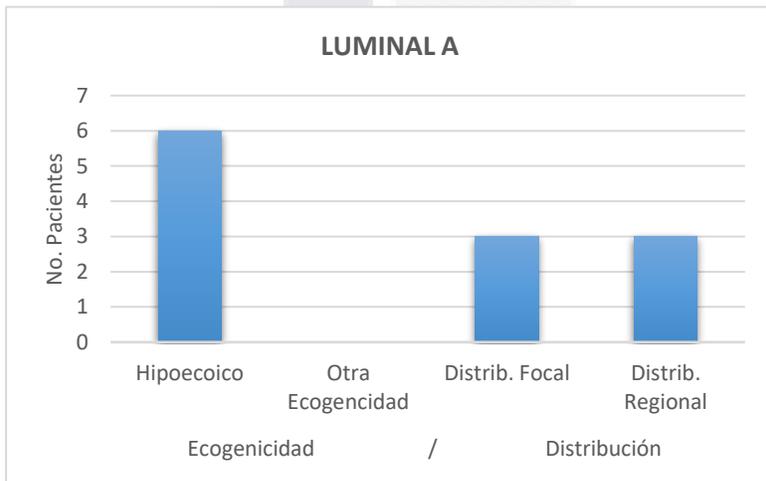


Fueron 9 casos en total de las Lesiones No Masa con 2 subtipos moleculares detectados: el Luminal A con 66.7 % y el Triple Negativo con 33.3 % de los casos.

En cuanto a la ecogenicidad, todos ellos fueron hipoeoicos. La distribución fue focal y regional en 50 % cada uno para el subtipo Luminal A y distribución focal en la totalidad de los casos para el Triple Negativo (Tabla 17 / Gráfica 13).

Tabla 17 y Gráfica 13. Relación de pacientes con subtipo molecular definido y caracterización de las lesiones no masa.

	Frecuencia	Ecogenicidad		Distribución	
		Hipoeoico	Otra Ecogenicidad	Focal	Regional
LUMINAL A	6	6	0	3	3
TRIPLE NEGATIVO	3	3	0	3	0



DISCUSIÓN.

Los tumores malignos de mama tienen hallazgos distintivos que están asociadas con sus características histopatológicas e inmunológicas. El comportamiento de los elementos en su interior ha definido que cada uno de ellos presente rasgos distintivos a la hora de caracterizar por algún método de imagen, como en el presente estudio que fue por ultrasonido ¹⁷.

Los hallazgos encontrados demuestran que el subtipo molecular Luminal A es el más frecuente, lo cual concuerda a lo referido en la literatura, sin embargo, el subtipo Luminal B terminó siendo el último frecuencia de casos (9.7 %), lo que contrasta con hasta el 40 % de lo reportado en la literatura. Los demás subtipos restantes fueron consistentes en cuanto su frecuencia ^{5, 10}.

Particularmente, el estudio se pudo definir en dos poblaciones basados en hallazgos característicos: uno de ellos en los que se engloban los subtipos moleculares Luminal A, Luminal B y HER2 y el segundo solamente el subtipo Triple Negativo. El primero de ellos presentó rasgos afines en relación con morfología irregular; márgenes espiculados, indefinidos, angulados y microlobulados, además de sombra sónica posterior; hallazgo que se refieren como altamente sugestivos de malignidad. El segundo grupo destacó por la morfología ovalada, orientación paralela, márgenes circunscritos y reforzamiento posterior; este último toma relevancia por ser un simulador de tumoración benigna, lo que conlleva un reto diagnóstico y a la vez el pobre pronóstico respecto a los demás subtipos ^{11, 13, 14, 15, 17}.

Las características afines a todos los subtipos moleculares resalta por la menor ecogenicidad de las lesiones y la morfología irregular, características relevantes aunque no específicas de malignidad ^{11, 14}.

A pesar que el BI-RADS tiene criterios específicos para definir las características de los tumores, aún existen lesiones mamarias que no se adaptan a los criterios de una tumoración, por lo que son clasificadas como Lesiones No Masa. En el estudio se documentó que el 9.1 % de las pacientes se presentó con este tipo de lesiones, mucho más de lo reportado en la literatura (5.3 %), la mayoría de lesiones en el subtipo Luminal A. Este tipo de lesiones son las que más reto diagnóstico al ser inespecíficas ^{18, 19}.



CONCLUSIONES.

La caracterización por ultrasonido de los subtipos moleculares nos muestra que nuestro hospital cuenta con personal médico-radiológico capacitado, con experiencia y con una expertise que permite la detección y diferenciación de las diferentes tumoraciones mamarias.

En el estudio se describe que, las lesiones con características aparentemente benignas pueden presentar características sugestivas de benignidad. Evidentemente, la mayoría de las pacientes contarán con un estudio de mastografía previa que hará que la sospecha diagnóstica sea primariamente más acertada, sin embargo, no siempre es así.

El complemento con ultrasonido nos enseña que los estudios que se hacen extrainstitución sin mastografía previa hacen que, las tumoraciones del subtipo Triple Negativo puedan ser pasadas por alto sobre todo en operadores no capacitados que no tienen la experiencia para diferenciar una tumoración benigna de una maligna.

Fue interesante encontrar que algunos casos que no se ajustaron a los criterios actuales de BIRADS fueran Lesiones No Masa, las cuales también pueden representar un reto diagnóstico.

GLOSARIO.

Biomarcador: sustancia utilizada como marcador del estado biológico y se utilizan para detectar enfermedades o procesos de las mismas.

BI-RADS: sistema de informe estandarizado para reportar patología mamaria por medio de mastografía, ultrasonido y resonancia magnética.

BRCA 1 y 2: genes supresores de tumores, que regulan el ciclo celular.

Ecogenicidad: propiedad para generar la reflexión de las ondas ultrasónicas.

HER2: receptor que promueven el crecimiento.

Ki-67: proteína nuclear asociado con la proliferación celular utilizado en inmunohistoquímica. Se reporta en porcentaje.

Lesión no masa: lesión que en el ultrasonido no cumple los criterios para una tumoración.

Luminal A: subtipo molecular de cáncer de mama que es positivo para estrógeno, progesterona y negativo para HER2.

Luminal B: subtipo molecular de cáncer de mama que es positivo para estrógeno y/o progesterona y positivo o negativo para HER2.

PACS: sistema de almacenaje de imágenes digitales y la transmisión de las mismas.

Triple negativo: ausencia de receptores de estrógeno, progesterona y HER2.

Tumoración: lesión ocupante del espacio visible en dos planos ortogonales.

FUENTES BIBLIOGRÁFICAS.

1. Loibl, S., Poortmans, P., Morrow, M., Denkert, C., & Curigliano, G. (2021). Breast cancer. *Lancet (London, England)*, 397(10286), 1750–1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3)
2. International Agency for Research in Cancer. (2020). Mexico. Source: Globocan 2020. Octubre 31, 2021, de IARC. Sitio web: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>
3. INEGI. (2020). Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama. Octubre 08, 2021, de INEGI Sitio web: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/Cancermama20.pdf>
4. Eliyatkin, N., Yalçın, E., Zengel, B., Aktaş, S., & Vardar, E. (2015). Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *The journal of breast health*, 11(2), 59–66. <https://doi.org/10.5152/tjbh.2015.1669>
5. Gomes do Nascimento, R., & Mormino Otoni, K. (2020, junio 26). Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know?. *Mastology*, 30, pp. 1-8.
6. Tirada, N., Aujero, M., Khorjekar, G., Richards, S., Chopra, J., Dromi, S., & Ioffe, O. (2018). Breast Cancer Tissue Markers, Genomic Profiling, and Other Prognostic Factors: A Primer for Radiologists. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 38(7), 1902–1920. <https://doi.org/10.1148/rg.2018180047>
7. Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):382-392. doi:10.5306/wjco.v5.i3.382 American Cancer Society. Breast Cancer. Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.
8. American Cancer Society. Breast Cancer. Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.

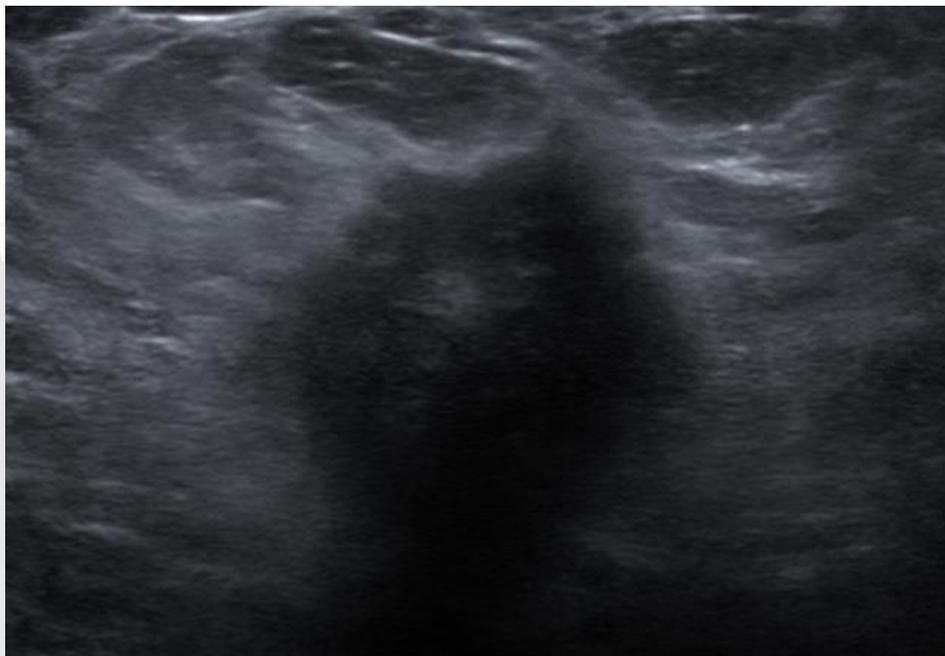
9. Trop, I., LeBlanc, S. M., David, J., Lalonde, L., Tran-Thanh, D., Labelle, M., & El Khoury, M. M. (2014). Molecular classification of infiltrating breast cancer: toward personalized therapy. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 34(5), 1178–1195. <https://doi.org/10.1148/rg.345130049>
10. Li, Z. H., Hu, P. H., Tu, J. H., & Yu, N. S. (2016). Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome. *Oncotarget*, 7(40), 65024–65033. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11344>
11. Horvath, E. (2021). Molecular subtypes of breast cancer - What breast imaging radiologists need to know. *Rev Chil Radiol*, 27, pp, 17-26.
12. Zhang L, Li J, Xiao Y, et al. Identifying ultrasound and clinical features of breast cancer molecular subtypes by ensemble decision. *Sci Rep*. 2015;5:11085. Published 2015 Jun 5. doi:10.1038/srep11085
13. Cho N. (2021). Imaging features of breast cancer molecular subtypes: state of the art. *Journal of pathology and translational medicine*, 55(1), 16–25. <https://doi.org/10.4132/jptm.2020.09.03>
14. Rashmi, S., Kamala, S., Murthy, S. S., Kotha, S., Rao, Y. S., & Chaudhary, K. V. (2018). Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings. *The Indian journal of radiology & imaging*, 28(3), 354–361. https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_78_18
15. McGarry WM, Bhole S (2018) Triple-Negative Breast Cancer: What Crucial Information can Imaging Add to the Diagnosis, Treatment and Prognosis?. *Int J Womens Health Wellness* 5:087. doi. org/10.23937/2474-1353/1510087
16. Dass SA, Tan KL, Selva Rajan R, et al. Triple Negative Breast Cancer: A Review of Present and Future Diagnostic Modalities. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(1):62. Published 2021 Jan 12. doi:10.3390/medicina57010062
17. Wojcinski, S., Soliman, A. A., Schmidt, J., Makowski, L., Degenhardt, F., & Hillemanns, P. (2012). Sonographic features of triple-negative and non-triple-negative breast cancer. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 31(10), 1531–1541. <https://doi.org/10.7863/jum.2012.31.10.1531>

18. Choe J, Chikarmane SA, Giess CS. Nonmass Findings at Breast US: Definition, Classifications, and Differential Diagnosis. *Radiographics*. 2020 Mar-Apr;40(2):326-335. doi: --10.1148/rg.2020190125.
19. Kim HR, Jung HK. Histopathology findings of non-mass cancers on breast ultrasound. *Acta Radiol Open*. 2018 May 29;7(6):2058460118774957. doi: 10.1177/2058460118774957.
20. American College of Radiology. (2016). Vocabulario sobre la ecografía de mama. BI-RADS. Sistema de informes y registro de datos de estudios por imágenes de la mama (pp. 35-99). Buenos Aires, Argentina: Ediciones Journal.

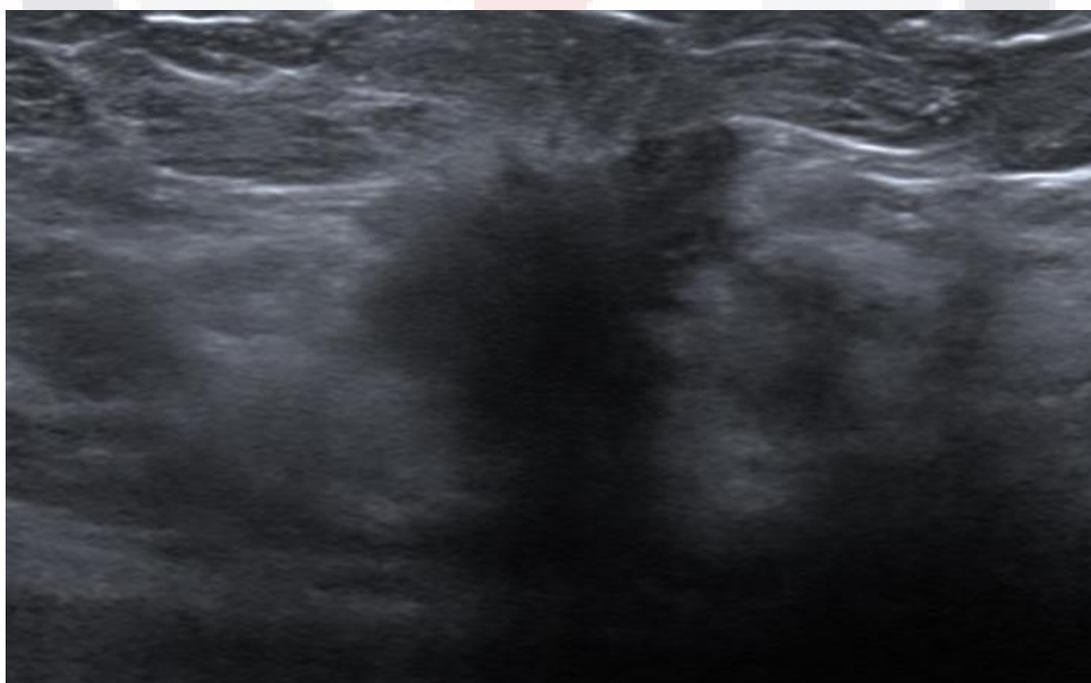


**ANEXO: IMÁGENES EJEMPLO DE ULTRASONIDO EN PACIENTES
CON SUBTIPOS MOLECULARES DOCUMENTADOS EN EL
C.H.M.H**

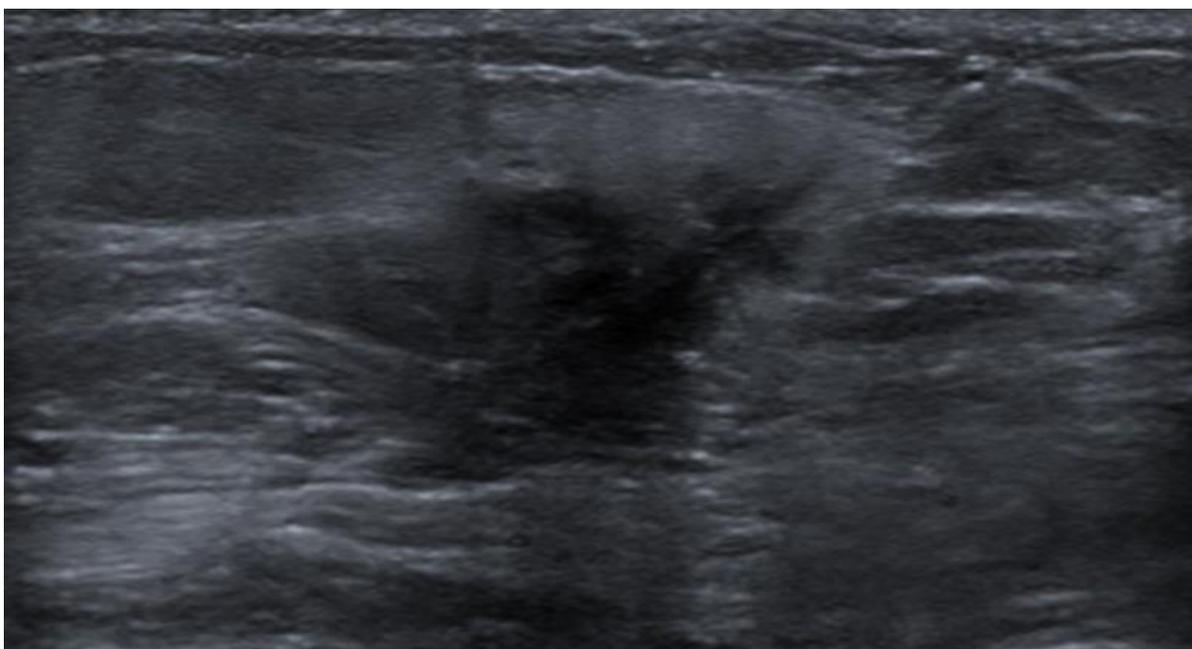
Anexo A: Luminal A (Femenina de 38 años).



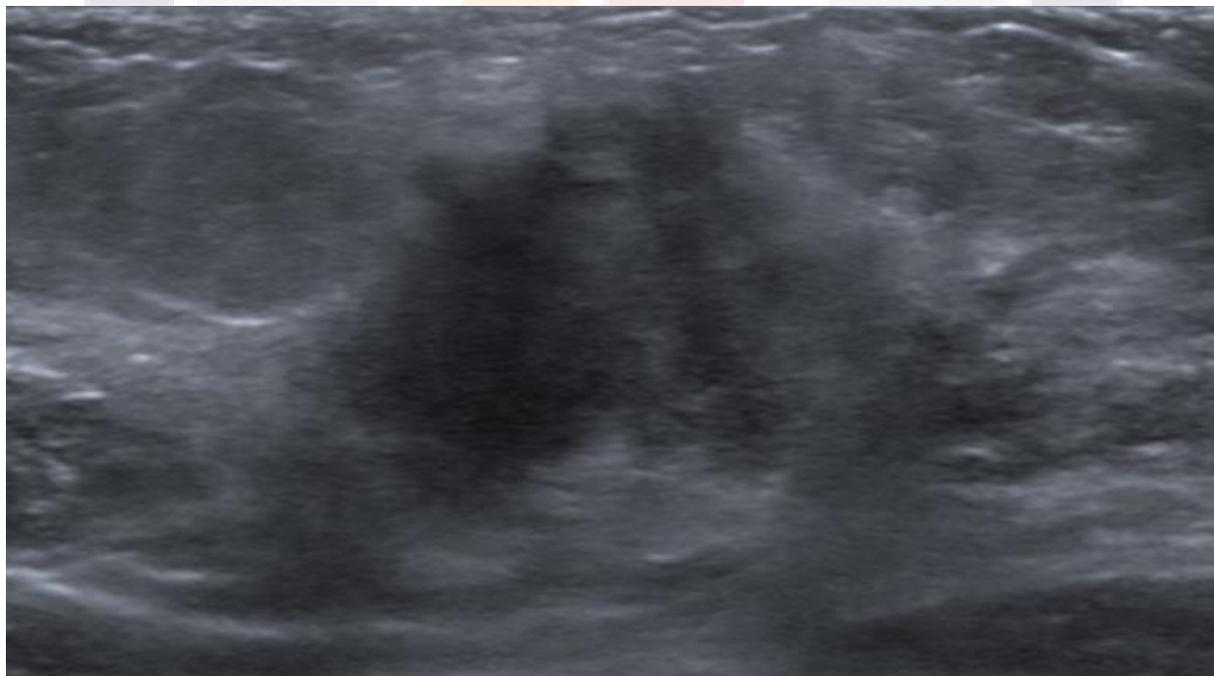
Anexo B: Luminal A (Femenina de 46 años).



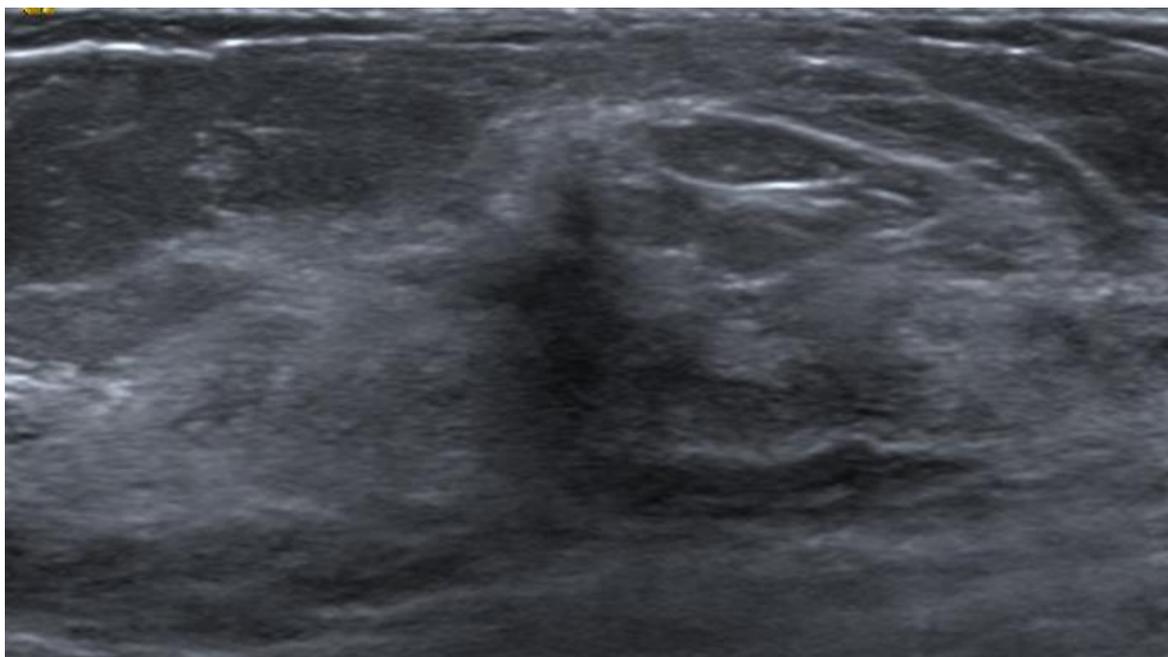
Anexo C: Luminal B (Femenina de 80 años).



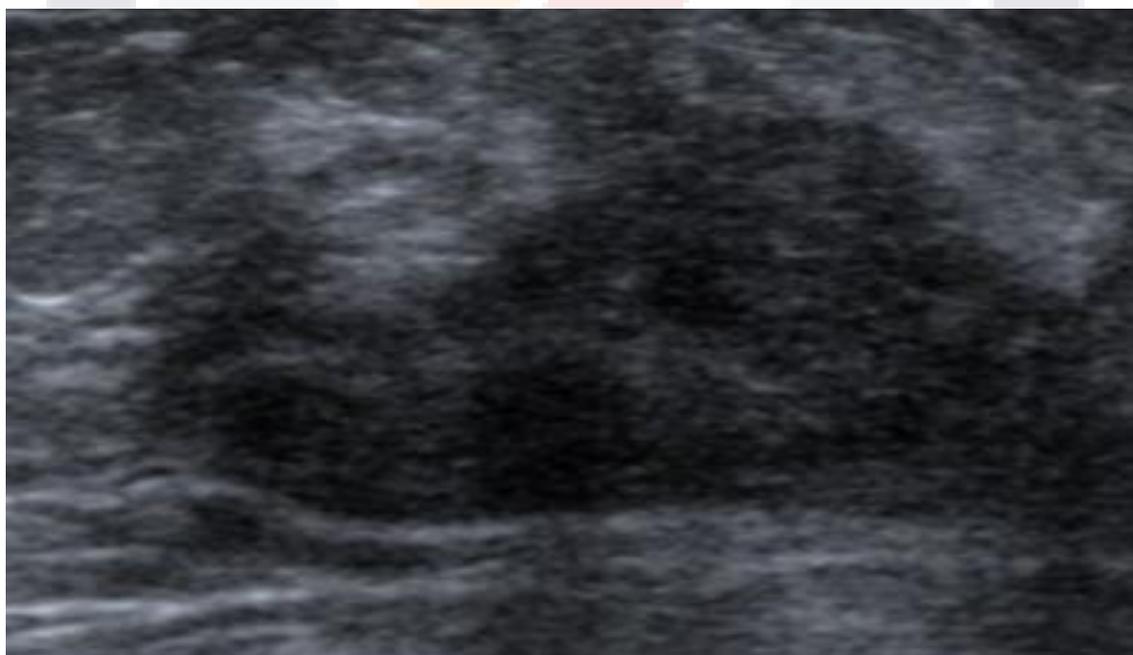
Anexo D: Luminal B (Femenina de 43 años).



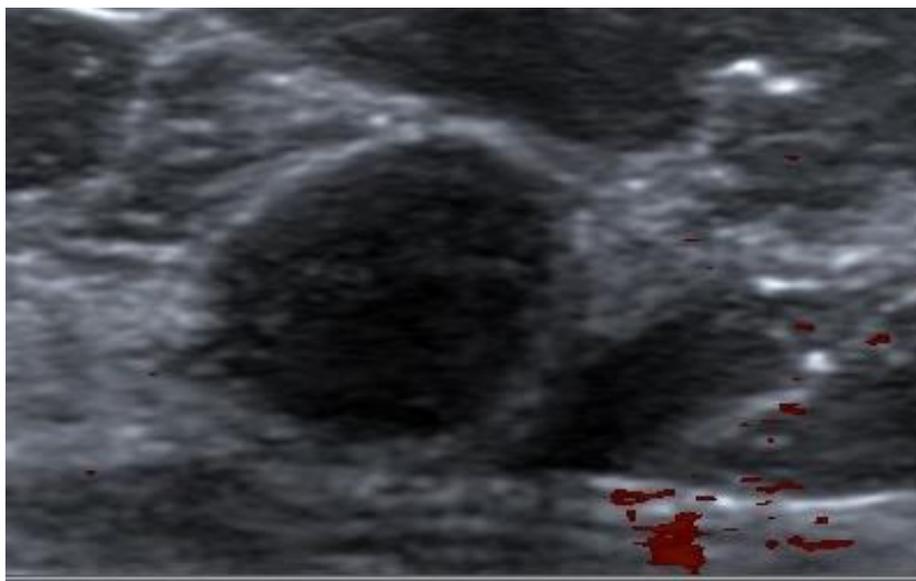
Anexo E: HER2 (Femenina de 49 años).



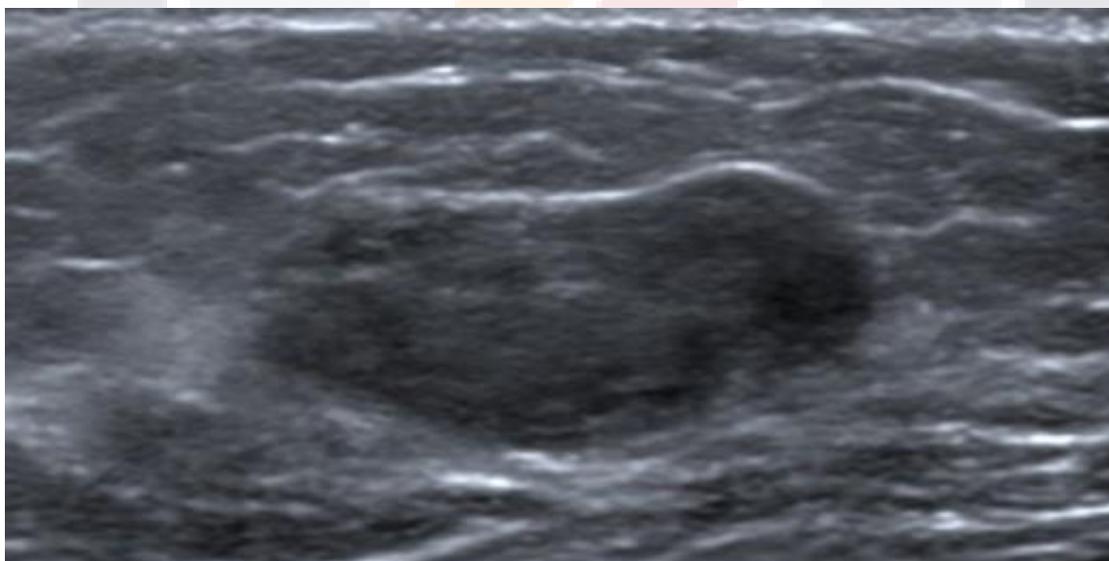
Anexo F: HER2 (Femenina de 46 años).



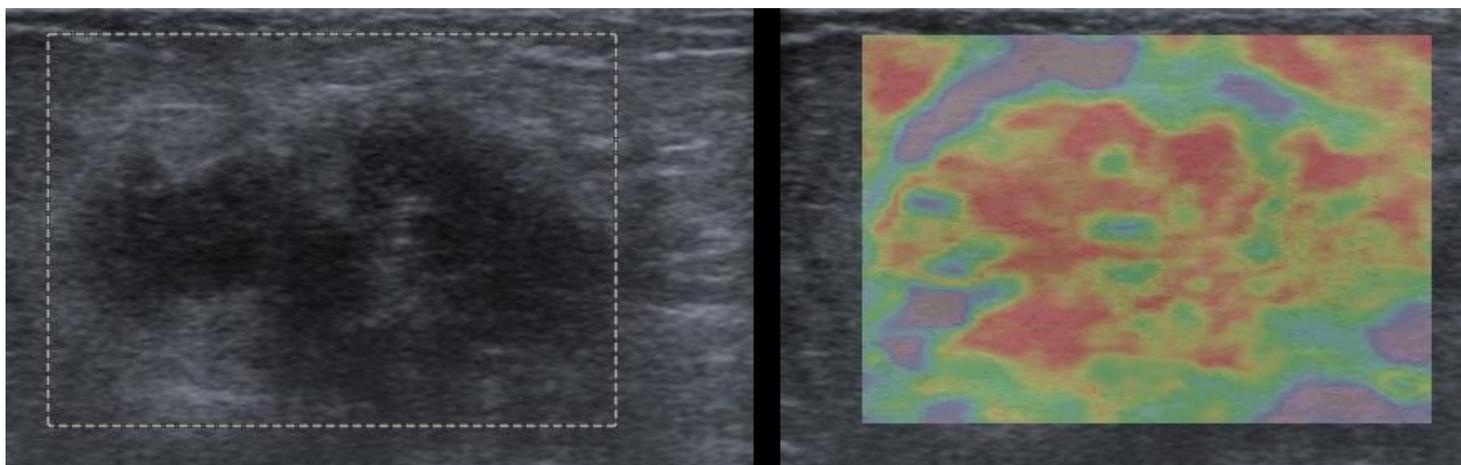
- Anexo G: Triple Negativo (Femenina de 43 años).



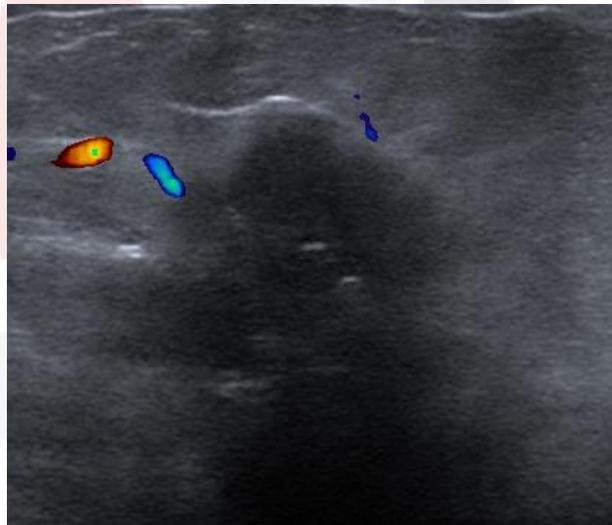
Anexo H: Triple Negativo (Femenina de 46 años).



Anexo I: Luminal A (Femenina de 41 años), con patrón rígido a la elastografía.



Anexo J: Luminal A (Femenina de 53 años) con patrón periférico al Doppler color.



Anexo K: Luminal A (Femenina de 53 años) con patrón central al Doppler de poder.

