



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL "DR MIGUEL SILVA"
CENTRO ESTATAL DE ATENCIÓN ONCOLÓGICA

TESIS

**CARACTERISTICAS MASTOGRAFICAS DEL
CANCER DE MAMA TRIPLE RECEPTOR NEGATIVO**

Para obtener el Grado de Médico Especialista en
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

PRESENTA:

Dra. María Liliana Moreno López

ASESORES:

Dra. Clara Aguirre Ochoa

Dr. Omar Salmerón Covarrubias

Dr. Jorge Barajas Echartea

Dra. María Teresa Silvia Tinoco Zamudio

Morelia, Michoacán. Mayo, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DIRECTORIO

DR. JESUS ANGEL VILLAGRAN URIBE

Director del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DR. JOSE LUIS ZAVALA MEJÍA

**Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del Hospital General
“Dr. Miguel Silva”**

DR. OMAR SALMERÓN COVARRUBIAS

**Asesor de tesis. Jefe del Departamento de Imagen del Hospital General “Dr.
Miguel Silva”**

DRA. MARIA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO

**Asesor de tesis. Secretaria Técnica del Comité de Ética e Investigación del
Hospital General “Dr. Miguel Silva”.**

DRA. CLARA AGUIRRE OCHOA

**Asesor de tesis. Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del
Centro Estatal de Atención Oncológica del Estado de Michoacán.**

DR. JORGE BARAJAS ECHARTEA

Director del Centro Estatal de Atención Oncológica del Estado de Michoacán

DRA. MARIA LILIANA MORENO LÓPEZ

**Médico Residente de la Especialidad de Imagenología Diagnóstica y
Terapéutica.**

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme tantas bendiciones y por estar siempre a mi lado.

A mi esposo Alfonso Martínez Ortiz por su amor, paciencia y apoyo. A mi Luna por ser mi mejor motivo.

A mis padres y a mi familia, el motor de mi vida.

A mis asesores Dra. Clara Aguirre Ochoa, Dr. Omar Salmerón Covarrubias, Dr. Jorge Barajas y a la Dra. María Teresa Silvia Tinoco Zamudio, sin los cuales este trabajo no sería posible.

A la Dra. Graciela Velázquez y a la Dra. Alicia Gallegos por todo su apoyo.

Al personal de archivo y secretarías del Centro Estatal de Atención Oncológica. Al departamento de Patología del Hospital General Dr. Miguel Silva.

Al Hospital General “Dr. Miguel Silva” y a mis profesores, gracias por todas las enseñanzas y para muchos, gracias por la amistad.

A los pacientes por permitirme aprender de ellos y continuar este camino de preparación eterna en busca de ser un mejor médico cada día.

INDICE

RESUMEN	5
MARCO TEORICO	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
JUSTIFICACION	28
HIPOTESIS	29
OBJETIVOS	29
Objetivo general:	29
Objetivos específicos:	29
MATERIAL Y MÉTODOS	30
ASPECTOS ÉTICOS	37
ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	38
RESULTADOS	40
DISCUSION	58
CONCLUSIONES	63
RECOMENDACIONES	65
BIBLIOGRAFÍA:	67
ANEXOS	71
ANEXO 1. Formato de recolección de datos	71
ANEXO 2. Autorización de protocolo por el Comité de Ética e Investigación	73

RESUMEN

Introducción. El cáncer de mama triple receptor negativo es un subtipo poco común, el cual, carece de receptores de estrógenos, progesterona y Her 2, que afecta a mujeres de menor edad y suele presentarse en estadios clínicos avanzados por la presencia de afectación ganglionar. En imagen de mastografía puede no mostrar datos típicos de malignidad hasta en el 19% de acuerdo a la literatura, lo que dificulta un diagnóstico y tratamiento oportunos. **Objetivo.** El objetivo principal fue analizar las características mastográficas de las lesiones visualizadas en el estudio mastográfico inicial, su correlación con el estadio clínico inicial y su asociación con el subtipo histológico. **Material y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, analítico y transversal. Se revisaron los expedientes con reporte histopatológico de cáncer de mama triple receptor negativo expedido por el Hospital General Dr. Miguel Silva. El criterio de exclusión fue expedientes clínicos incompletos, se eliminaron 17 expedientes clínicos no localizados. Las variables a analizar fueron la edad de presentación, el tiempo de evolución y la manifestación clínica previo al diagnóstico, para las imágenes mastográficas recuperadas se determinó si la lesión encontrada fue masa, asimetría, distorsión de la arquitectura o calcificaciones, así como sus características, se describe el tamaño de la lesión y su localización, si presento datos de multifocalidad o multicentricidad. Se registró el estadio clínico inicial de acuerdo al American Joint Committee on Cancer (AJCC) séptima edición y el

subtipo histológico. El BI-RADS mastográfico inicial se comparó con la lectura por dos médicos radiólogos adicionales para las imágenes recuperadas. Mediante análisis descriptivo se muestran porcentajes, promedios, medias y modas. Para la correlación interobservador se utilizó el índice Kappa y para la asociación histopatológica Chi cuadrada. **Resultados.** La edad de presentación promedio fue de 50.6 años. El tiempo de evolución previo al diagnóstico promedio fue de 9.2 meses y la manifestación clínica más común fue la masa palpable con un 89%. La lesión mastográfica más común fue la masa con un 69.23%, encontrando masa con calcificaciones en 13.46%. El tamaño promedio de las lesiones fue de 47.94mm. La mama izquierda mostro mayor afectación con 59.62% hacia el cuadrante superior externo en 46.15%. La clasificación BI-RADS fue 5 en 44.23% y 6 en 3.84%. Los estadios clínicos más comunes al momento del diagnóstico fue el II y III con 41% y 41.72% respectivamente. El 92.47% de los carcinomas fue del tipo ductal infiltrante y se encontró asociación con la lesión tipo masa y con calcificaciones en la imagen mastográfica. Se encontró bajo grado de concordancia interobservadores (κ 0.38). **Conclusiones.** Se observó un discreto incremento en el número de casos en los últimos 5 años. La manifestación clínica más frecuente fue la masa palpable, con crecimiento rápido por un tiempo de evolución en periodos menores a un año. En la imagen mastográfica el hallazgo predominante fue la masa de morfología irregular, bordes espiculados y de alta densidad. El 11.54% de las imágenes no mostraron datos de malignidad en el estudio inicial. Se observó predominio de metástasis a distancia hacia el hígado y sistema nervioso central. Se reporta un bajo grado de concordancia interobservadores, debido a mayor variabilidad en la categoría 0.

ABSTRACT.

Introduction. The triple-negative breast cancer receptor is a rare subtype, that lacks for estrogen receptors, progesterone receptors and Her 2, which affects younger women and usually occurs in advanced clinical stages by the presence of lymph node involvement. In mammography may not show typical data of malignancy in up to 19% according to the literature, making it difficult diagnosis and timely treatment. **Objective.** The main objective was to analyze the characteristics of the lesions in mammography described in the initial study, its correlation with the initial clinical stage and its association with the histological subtype. **Material and methods.** An retrospective, descriptive, observational, analytical and cross-sectional studies was performed, files with histopathologic report of triple negative breast cancer receiver of Dr. Miguel Silva General Hospital were reviewed. Exclusion criteria include incomplete medical records and 17 medical records unlocated were eliminated. The variables analyzed were: age of presentation, the time evolution and the clinical manifestation before diagnosis, we recovered 52 images of mammography to determine whether the found lesion was mass, asymmetry, architectural distortion or calcifications, and their characteristics, the size of the lesion and its location was also analyzed and if present multifocal or multicentric data. The initial clinical stage according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) seventh edition and histological subtype was described. The mammography initial BIRADS was compared with two additional radiologists for the recovered images. Descriptive analysis was employed to determine percentages, averages, stockings and statistical mode, the Kappa index

was used for the interobserver correlation, for histopathologic subtype was used Chi square. **Results.** The average age of presentation was 50.6 years. The average in time evolution of the previous diagnosis was 9.2 months and the most common clinical manifestation was the palpable mass with a 89%. The most common mammographic lesion was mass with a 69.23%, mass with calcifications it was observed in 13.46%. The average size of the lesions was 47.94mm. The left breast showed greater involvement with 59.62% to the upper outer quadrant at 46.15%. The BI-RADS classification was 5 at 44.23% and 6 in 3.84% . The clinical stage most common at the time of diagnosis was the stages II and III with 41% and 41.72% respectively. The 92.47% of carcinomas was infiltrating ductal type and association was found with the mammographic lesion type mass and calcifications. The concordance found is low degree of interobservers (κ 0.38). **Conclusions.** A mild increase in the number of cases in the last 5 years was observed. The most common clinical manifestation was the palpable mass, whit a rapid growth for a period of evolution in less than one year. In the mammography image the predominant finding was the mass with irregular morphology and spiculated edges and high density. 11.54% of the images showed no malignancy data in the initial study. The prevalence of metastases was observed in liver and central nervous system. There was a low degree of interobserver agreement, due to greater variability in Category 0.

MARCO TEORICO

El cáncer de mama en México es la principal causa de morbilidad hospitalaria por tumores malignos entre la población de 20 años y más, con mayor frecuencia en las mujeres. En los últimos siete años en México, la incidencia del cáncer de mama ha presentado ligeros descensos y posteriores repuntes, en 2012 se presenta la incidencia más alta del periodo con el 26.64 casos nuevos por cada 100 mil mujeres de 20 años y más.

Incidencia de tumor maligno de mama en población de 20 años y más, por sexo **Serie anual de 2007 a 2013**

Por 100 mil habitantes de cada sexo



Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10), código C50.

Excluye casos con edad no especificada

Fuente: Para 2007 a 2009: SSA, CENA VECE (2014). *Anuarios de Morbilidad 1984-2013*; y CONAPO (2008).

Proyecciones de la Población de México 2005-2050. Procesó INEGI.

Para 2010 a 2013: SSA, CENA VECE (2014). *Anuarios de Morbilidad 1984-2013*; y CONAPO (2014).

Proyecciones de la Población 2010-2050. Procesó INEGI.

En 2013 la incidencia más alta de neoplasias mamarias se presenta en mujeres de 60-64 años 867 casos nuevos por cada 100 mil mujeres del mismo grupo de edad, seguidas por las del grupo de 50-59 años (53 casos nuevos) y de las de 45 a 49 años (46 casos nuevos), estos datos coinciden con los reportes internacionales, sin embargo en países de bajos y medianos ingresos se observa un incremento de casos en mujeres en edad reproductiva (de 15-49 años).

Por grupos de edad, los fallecimientos de mujeres de 20 años y más muestran un incremento conforme aumenta la edad. En las mujeres de 40 a 49 años, la tasa de mortalidad por cáncer de mama es de 14.36, para las mujeres de 50-59 años de 29.5; y, en las de 75 a 79 años es de 47.27, alcanzando la tasa de mortalidad más alta en el grupo de 80 años y más con 64 fallecimientos por cada 100 mil mujeres.¹

De acuerdo con las cifras de la Secretaria de Salud (al año 2012) se registraron 1,029,204 consultas por cáncer de mama en instituciones públicas de salud y se registraron 8,545 casos nuevos. Se realizaron 9,187,825 detecciones, es decir, acciones realizadas para determinar la presencia positiva o negativa de cáncer de mama, de las cuales solo 74,864 fueron sospechosas o positivas.²

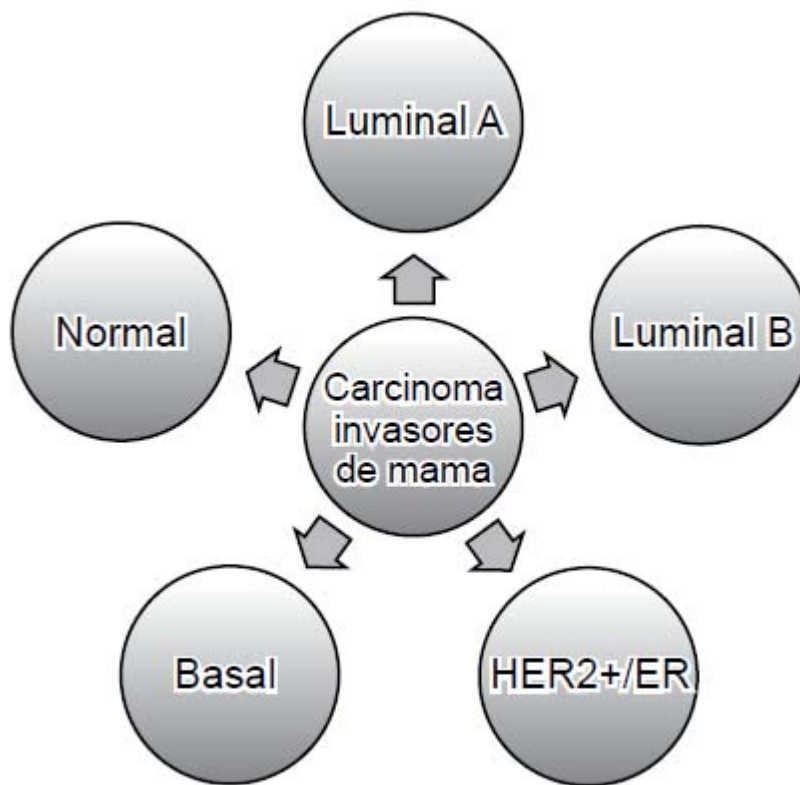
Histológicamente, el cáncer mama se clasifica en dos grupos el carcinoma in situ y el carcinoma invasor, este último representa entre el 70-85% del total de los casos y se caracteriza por invasión de la membrana basal y del estroma subyacente desde donde puede invadir a los vasos sanguíneos, linfáticos regionales y a distancia. Clásicamente, el cáncer de mama se ha dividido en 18 subtipos histopatológicos, entre los que destacan el

carcinoma ductal sin características específicas (79%), el lobulillar (10%) el tubular (6%) el mucinoso (2%), el medular (2%), el papilar (1%) y el metaplásico (1%). Desafortunadamente esta clasificación es heterogénea y no permite asignar pronóstico y tratamiento específico a cada subgrupo. En el año 2001 Sorlie y cols elaboraron una nueva clasificación del cáncer de mama en subtipos con manifestación clínico-patológica diversa según la expresión de receptores de estrógenos, progesterona y HER2 y de múltiples marcadores específicos de las células luminales, basales y estromales, entre otros (4). EL 75 a 80% de los canceres de mama son positivos para RE y RP, el 15-20% son positivos para HER2, el restante 10-15 % representan los canceres de mama que no expresan RE, RP y HER2 es decir, son triple negativos.^{3,4} En México esto es similar a lo reportado en la literatura.⁵

Considerando que las mamas consisten en dos capas celulares que pueden diferenciarse por la expresión de algunos marcadores celulares: una epitelial luminal bien diferenciada interna, y otra externa a lo largo de la membrana basal, se estableció un sistema de clasificación de cáncer de mama distinguiendo cinco subgrupos moleculares. Dos subtipos que son RE positivos; luminal A y luminal B que expresan citoqueratinas de bajo peso molecular CK 7,CK8,CK18 y CK 19 e integrina alfa 6 MUC 1, BCL2, RE, RP,GATA3 y moléculas de adhesión de células epiteliales y que por tanto , podrían originarse de una célula precursora luminal mas diferenciada. Y otros tres caracterizados por tener una expresión baja de RE y que denominaron cáncer de mama basal-like (BCBL) los cuales muestran falta de expresión de RE, RP y HER-2 (triple negativo) y por la presencia de células mioepiteliales que expresan citoqueratinas basales como CK 5/6, CK 14, CK 17, vimentina, p-caderina, aB cristalina, caveolinas 1 y 2 EGFR y un alto índice de proliferación. Cáncer de mama “ erbB2-like/HER-2-like” que muestra una expresión

aumentada de genes asociados con el erbB2 y cáncer mama normal like (BCNL) que comparte características del tejido mamario normal.^{3,6}

El termino de cáncer de mama basal like radica en el parecido del patrón de expresión al observado entre las células normales basales (mioepiteliales) de la mama, por lo que se ha dicho que este tipo de cáncer se origina en la capa externa, o quizás, de células madre precursoras de células mioepiteliales basales.



Carcinomas invasores triple negativos de la glándula mamaria: incidencia y características clínico-patológicas. Quirós JL, Jiménez Y, Jiménez E, Monge M, Salazar L. Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria: incidencia y características clínico-patológicas. Act méd costarric 2010 abril-junio; 52(2)90-95.

Figura 2: Tipos de carcinoma invasor de la mama.

Los canceres de mama basal like (BCBL) representan del 15 a 20% de todos los cánceres de mama. Muchos piensan que el carcinoma de mama basal like y cáncer de mama triple negativo (BCTN) son sinónimos entre sí, pero no todos los canceres de mama basal like son triple negativo, así como no todos los triple negativo son del tipo

biológico basal like. De los carcinomas de mama triple negativos por inmunohistoquímica hasta el 85 % son de tipo basal, los cuales además muestran tinción positiva para citoqueratinas mioepiteliales o de células basales CK 5/6 y 17. Por lo que se asume que estos tumores pueden tener origen en la capa externa o basal de los ductos de la mama (células mioepiteliales)⁴

El cáncer de mama triple negativo se caracteriza por una historia clínica agresiva. Existen series histológicas que reportan datos de mal pronóstico clínico, inclusive comparado con pacientes con cáncer HER-2 positivo. Tienen una supervivencia menor a cinco años que incluye hasta el 77%. Se presentan como tumores poco diferenciados (grado 3) en estadios avanzados (III y IV), afectando a mujeres de menor edad, en comparación con otros subtipos. En el grupo de mujeres menores de 35 años hasta el 57.1% mostraron un cáncer de mama basal like triple negativo comparado con 25% de los luminales. Tiene 5 veces la posibilidad de afectar a mujeres menores de 40 años comparando con tumores luminales A. El 63% de los cánceres de mama triple negativo fueron diagnosticados antes de los 60 años, por lo que incluso se ha propuesto que mujeres jóvenes con cáncer de mama triple negativo sean consideradas para pruebas genéticas aun en ausencia de antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario ya que tanto las portadoras y no portadoras de mutaciones BRCA1 son más jóvenes que las diagnosticadas con mutaciones BRCA2.^{4,6}

La variación genética en la susceptibilidad al cáncer de mama de las poblaciones de acuerdo a la raza o etnia, asociado a interacciones de los factores de riesgo hereditarios con factores de riesgo ambientales y los factores de riesgo reproducibles pueden

contribuir a diferencias en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en su desenlace por el subtipo de tumor.⁷ En el estudio de Kristin Anderson y Patricia Thompson, encontraron una fuerte asociación con historia familiar positiva de TNBC en población de descendencia mexicana, lo que se asocia a mutaciones del gen BRCA hasta en un 80%. (Penault-Llorca y Viale 2012), por lo que concluyen que la prevención y detección temprana podría beneficiar a esta población.⁸

Este tipo de carcinoma se ha observado más comúnmente en mujeres premenopáusicas, de raza negra o hispanas, y de bajo nivel socioeconómico y está asociado a características histológicas agresivas, mal pronóstico y sobrevida más corta que en otros tipos de tumores en el mismo estadio clínico.^{3,7,8.}

Por lo anterior, la detección de un estadio temprano del carcinoma de mama triple negativo es vital, sin embargo, existen pocos reportes sobre las características radiológicas mamográficas de este subtipo y algunos autores mencionan que los hallazgos típicos de malignidad pueden estar ausentes, avalando la necesidad del empleo de modalidades de imagen distintas y complementarias a fin de dar un diagnóstico precoz y certero.^{9, 10}

Dentro de las modalidades diagnósticas por imagen se encuentra la mastografía, que de acuerdo al objetivo de la misma, podemos referirla como la mamografía de escrutinio que es aquella realizada en mujeres asintomáticas y permite la detección de cáncer de mama en estadios tempranos; y la mamografía diagnóstica que es realizada en mujeres con hallazgos clínicos anormales en la exploración, en la mamografía de escrutinio, o en algún

otro método de imagen. La mamografía incluye cuatro proyecciones básicas las oblicuo medio laterales y craneocaudales, adicionalmente puede incluir proyecciones como el cono de compresión o magnificación ante la sospecha de anormalidades, solicitada por el médico radiólogo.¹¹

En mujeres menores de 40 años puede emplearse el ultrasonido como herramienta diagnóstica, sin embargo su uso para propósitos de escrutinio está comenzando a ser ampliamente aceptado.^{10, 11.}

El cáncer de mama triple receptor negativo, por mamografía se presenta como una masa redonda, oval o lobulada (hasta en 85%) de bordes indistintos (60%) y solamente el 18% tienen márgenes espiculados. El 21% se presentan como asimetría focal, 5% como distorsión de la arquitectura y mamográficamente ocultos hasta en un 10%-19%. Su asociación a microcalcificaciones se ha reportado en un 11.8%, lo que concuerda con la baja incidencia de CDIS asociado. La combinación de hallazgos mamográficos y patológicos sugiere un patrón rápido de carcinogénesis, que conduce directamente a un cáncer invasor con escaso componente in situ.¹²

De acuerdo a la terminología BI-RADS, por ultrasonido, predomina la morfología irregular (58.65%) y oval (36.6%), generalmente con bordes microlobulados (51.2%) orientación paralela (53.7%), halo ecogénico (53.7%), complejos (48.8%) e hipoecoicos (41.4%) sin características acústicas posteriores (73.2%) y generalmente sin cambios en el tejido adyacente (41.5%) aunque en menor proporción pueden asociarse a distorsión de la

arquitectura (26.6%). A la aplicación de señal Doppler predomina la hipovascularidad (41.2%).^{11,13.}

Según el estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en la ciudad de México, en el cual incluyeron 100 pacientes con cáncer de mama triple negativo, de forma retrospectiva desde febrero de 2010 a marzo de 2013, el patrón mamográfico más frecuente fue el fibroglandular (55%) seguido por el heterogéneamente denso(30%), con mayor afectación al cuadrante superior externo de mama izquierda en su tercio medio y posterior. Únicamente una paciente mostro afección bilateral, el tamaño tumoral fue de 2-5 cm (46%), mayor de 5 cm (27%), de 1 a 2 cm (23%) y menor de 1 cm (4%). La asociación a microcalcificaciones se presentó únicamente en 10% y fueron de tipo pleomorfas y heterogéneas en 6 de alta densidad y en 4 de baja densidad.

Por ultrasonido la lesión corresponde principalmente con un nódulo en 83% de las pacientes, en 10% una zona hipoecoica heterogénea, mal definida y en 7% distorsión de la arquitectura ecográfica. El tipo histológico más frecuente fue el tipo ductal (89%) seguido por el lobulillar (8%) y mixto (3%). Ki67 >50% en más de la mitad de los casos. En 65% de las pacientes detectaron por clínica e imagen ganglios sospechosos de malignidad y se confirmaron por citología e histología en 50%, un 28% de las pacientes mostraron enfermedad metastásica distancia con mayor afección en nivel pulmonar (15%), SNC (10%) y hueso (6%). En cuanto a la edad 52% de las pacientes eran menores de 50 años con un pico de incidencia entre los 41-50 años, lo que varía de acuerdo a la literatura donde el pico de incidencia se reporta entre los 35 a 45 años.⁴

En los estudios de Boisserie-Lacroix et al, la mamografía fue normal en el 15% de los casos, mostro una masa en 59.3% microcalcificaciones en 13.6%, una masa con microcalcificaciones en el 10%, distorsión de la arquitectura o asimetría focal en 16.9% pocos de ellos se localizaron en el tercio anterior de la glándula. El tamaño promedio fue de 20 mm. La masa mostro morfología redonda en 17.5%, oval en 37.5%, lobulada en 10% e irregular en el 35%. Los márgenes fueron circunscritos en 15% de los casos, indistintos en 55%, microlobulados en 12.5%, ocultos en 2.5% y espiculados en 15%. La categoría de BI-RADS mastográfico encontrado fue 2 en 15% de los casos 3 en 1.4%, 4 en 56.2% y 5 en 27.4%. Ecográficamente el estudio fue normal en 5.5% de los casos, masas en 92.8% y no masa (cambios difusos vistos en estructuras definidas por ultrasonido) en 7.2%. De las 64 masas altamente hipoecoicas, 49.2% fueron ovales, 15.9% fueron redondas y 34.9% fueron irregulares. Los márgenes fueron microlobulados en el 39.7%, indistintos en 28.6%, irregulares en 19%, circunscritos 7.9% o espiculados en 4.8%. Una interfase abrupta se mostró en el 71%, a diferencia de un halo ecogénico (29%). Los cambios acústicos posteriores fueron atenuación en 22.6%, realce 35.5% o ninguno en 41.9%. La valoración Doppler fue positiva en 41.4%. La categoría BI-RADS ecográfica encontrada fue 1 y 2 en 6.4% de los casos, 3 en 4.8% 4 en 58.7% y 5 en 30.2%. En la IRM la anomalía fue vista como masa en 75% (12 pacientes de 16) y no masa en 25% (4 pacientes). Las masas fueron 6 hipointensas y 5 iso o hiperintensas en T2, con tamaño entre los 10 a 60 mm con forma redonda en un caso, oval en dos casos, e irregular en 7 casos, los márgenes fueron suaves en 2 casos, irregulares en 9 casos y espiculados en un caso. La curva de realce contrastada fue tipo 2 en 8 casos y tipo 3 en 4 casos. El patrón de realce fue homogéneo en tres casos, heterogéneo en un caso, y anular en 8 casos (66.7%). Con el realce no masa uno fue focal, uno fue regional y dos fueron ductales, el patrón de realce interno fue homogéneo en dos casos, heterogéneo

en un caso y focal en un caso.^{14,15} Estos hallazgos son similares en la literatura internacional, predominando las lesiones tipo masa o nódulo.^{10, 16, 17.}

La imagen por resonancia magnética tiene alta sensibilidad y pobre especificidad en la detección del cáncer de mama (90 y 44% respectivamente), sin embargo está demostrado que es el método de elección en el diagnóstico de este subtipo molecular con una sensibilidad cercana al 100%. Por este método generalmente se presenta como lesiones hiperintensas en T2, con realce de tipo masa reportado en 93 a 97% de los pacientes y en el 3 a 7% restante como realce del tipo no masa; predomina la morfología redondeada u oval (47%), con bordes irregulares (61%) y circunscritos solo en un 39%. El patrón de realce que predomina es el tipo anular, en un 80% y 76.5% reportado en dos estudios respectivamente. Este realce se observa esporádicamente en lesiones malignas pero su presencia tiene un elevado VPP de malignidad en estos casos. Los septos internos con realce y/o la presencia de realce central es un hallazgo infrecuente por resonancia magnética, sin embargo, estos sólo se presentan en lesiones malignas (VPP 100%). Esta reportado que este patrón de realce se presenta en un 30.7% de los cánceres triple negativos y sugiere un comportamiento histológico agresivo. El patrón de curva de realce-tiempo reportado es de tipo III en hasta 91% de los pacientes. Cabe mencionar la utilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico de la multifocalidad, multicentricidad, bilateralidad y como ya se mencionó en la valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama en general.^{18, 19.}

La afección ganglionar se ha reportado hasta en un 48%, sin embargo está demostrado que depende del tamaño tumoral, grado, tipo histológico e infiltración linfovascular al momento del diagnóstico.²⁰

Las herramientas de imagen no invasivas además de ser útiles para el diagnóstico pueden ser empleadas para el monitoreo de la respuesta a la terapia sistémica primaria y son particularmente atractivas, incluyendo imagen de resonancia magnética (IRM), tomografía por emisión de positrones/tomografía computada (PET/CT), los cuales proporcionan usos adicionales como ejemplo la detección de lesiones desconocidas en mama contralateral. La IRM puede emplearse para monitorear la respuesta a tratamiento usando el realce dinámico de contraste (DCE), medidas volumétricas, y/o espectroscopia. El PET/CT es empleado para estadificación y para la detección de metástasis empleando 2-deoxi-2 (18F)Flouro-D-Glucosa (18 FDG), con análisis cuantitativo de la actividad glicólica en los tumores puede ser obtenido usando valores de captación estandarizados (SUV). La creciente evidencia sugiere que el PET/CT puede ser empleado como una herramienta de monitoreo de respuesta a la terapia sistémica primaria con una excelente sensibilidad y especificidad.²¹ Sin embargo en el caso de los tumores de mama triple receptor negativo debido a las características descritas, es resistente a los tratamientos hormonales y otros tratamientos con quimioterapia blanco, debido a que no expresa las proteínas claves para el funcionamiento de estos tratamientos.²²

Otro uso de los métodos de imagen en el cáncer de mama es la estadificación para lo cual ha evolucionado rápidamente y los hallazgos se han incorporado dentro del estadiaje clínico.^{11, 20.}

La imagen de resonancia magnética con realce mediante material de contraste (IRM) es comúnmente usada para mejorar la estadificación del cáncer de mama, pero no reemplaza a la mastografía ni al ultrasonido. Finalmente la Tomografía computada (TC), la gammagrafía ósea, la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) son empleadas para evaluar a mujeres asintomáticas con alto riesgo de metástasis o pacientes con signos o síntomas de enfermedad metastásica.²¹

La estadificación por la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) tumor, nódulo, metástasis (TNM) séptima, edición incluye información como su nombre lo indica acerca del tamaño tumoral y el grado de invasión locorregional del tumor primario (T), la extensión de involucro de los nódulos linfáticos regionales (N) y la presencia o ausencia de metástasis distales (M).

La estadificación TNM también incorpora la estadificación patológica basada en los hallazgos histológicos en especímenes quirúrgicos. En el caso del tumor (T), el estadiaje está basado en el tamaño tumoral y el grado de invasión locorregional, lo cual incluye a piel, pezón y pared torácica. El tumor primario es usualmente medido en tres dimensiones ortogonales tomando en cuenta la dimensión más larga para el estadificar. El Tis incluye el carcinoma ductal in situ, carcinoma lobulillar in situ y la enfermedad de Paget del pezón no asociada con carcinoma invasivo o carcinoma in situ del parénquima mamario subyacente. El Tis es clasificado como estadio 0, con un excelente pronóstico y una supervivencia a 5 años del 100%. El Tis ya que no cuenta con un componente invasivo no requiere cirugía axilar como biopsia de ganglio centinela dado que el

carcinoma ductal in situ por definición no tiene una malignidad invasiva y no debería ser capaz de enviar metástasis a los ganglios linfáticos regionales. Sin embargo, estudios demuestran que aproximadamente 1.3 -13% de los pacientes a quienes se sometieron a biopsia de ganglio centinela con tinciones de hematoxilina eosina tienen metástasis axilares, presumiblemente debido a pequeños focos de invasión ocultos en el tumor primario que no se observaron en el análisis examen histológico.

La categoría T1 incluye a todos los tumores invasivos que miden 20 mm o menos en el diámetro mayor. Esta categoría está dividida en subcategorías basado en el tamaño tumoral: T1mi (<1mm), T1a (>1mm pero menor o igual a 5 mm), T1b (>5mm pero menor o igual a 10mm), y T1c (>10mm pero menor o igual a 20mm). Los tumores T2 son mayores de 20 mm pero menores o iguales a 50 mm. El T3 incluye a tumores mayores de 50mm.

La categoría T4 incluye tumores de cualquier tamaño que muestran extensión directa dentro de la pared torácica o piel. Se divide en T4a cuando invade la pared torácica incluyendo costillas, musculo serrato anterior, o músculos intercostales. El involucro de la pared torácica evoluciona la estadificación del tumor al menos y generalmente a un estadio IIIB, independientemente del tamaño tumoral, siendo la Resonancia magnética la mejor modalidad de imagen para determinar el involucro de la pared torácica.

De acuerdo al sistema TNM de estadificación de la AJCC, el involucro de los músculos pectorales mayor o menor solamente no es considerado involucro de pared torácica y por

lo tanto no cambia el estadio clínico del cáncer de mama, aunque debe reportarse en los informes radiológicos dado que se toma en cuenta para el manejo postquirúrgico.

La subcategoría T4b incluye el involucro de la piel, lo cual está descrito como ulceración, nódulos cutáneos satélites o edema de piel (piel de naranja), sin cumplir los criterios clásicos para carcinoma inflamatorio. La subcategoría T4c incluye aquellos con hallazgos de la categoría T4a y T4b.

La subcategoría T4d está reservada para aquellos que cumplen con criterios clásicos para carcinoma inflamatorio de mama independientemente del tamaño tumoral. La AJCC define el carcinoma inflamatorio de mama como aquel que requiere hallazgos como eritema y edema difuso envolviendo al menos un tercio de la piel de la mama. Microscópicamente, invasión linfática dérmica.

Algunos sistemas de estadificación no toman en cuenta la enfermedad multifocal (2 o más focos en el mismo cuadrante de la mama) o la enfermedad multicéntrica (2 o más focos en diferentes cuadrantes de la mama), sin embargo esta consideración da un impacto importante para el manejo quirúrgico y puede ayudar a determinar si se realiza una mastectomía o una cirugía conservadora.

La prevalencia de tumores multifocales y multicéntricos varía ampliamente en la literatura, con rangos desde el 6 al 60%, de aquí la importancia de realizar estudios de imagen previos al tratamiento quirúrgico.

El estatus ganglionar es uno de los más importantes indicadores pronósticos y es empleado para evaluar la agresividad del tumor. El estadio clínico de los ganglios está basado en hallazgos clínicos o por imagen, si son ganglios fijos a la axila o a la pared torácica, y por la localización fuera de la axila (por ej. en la cadena mamaria interna o supraclavicular). El ultrasonido puede ayudar a detectar metástasis ganglionares no palpables, sin embargo su uso para estadificar preoperatoriamente continua siendo controvertido.

Los pacientes con cánceres invasivos con ganglios negativos clínicamente (cN0) podrían someterse a biopsia de ganglio centinela al momento de la cirugía para determinar si se complementa el procedimiento con disección axilar. La mamografía es típicamente sub-óptima para la evaluación completa de ganglios axilares. El ultrasonido es empleado para la evaluación de ganglios no palpables en niveles axilares inferiores y nódulos palpables en todos los niveles, sin embargo, los resultados dependen del operador. La IRM puede ayudar a detectar adenopatías de la cadena mamaria interna y supraclavicular. Los cambios pueden incluir pérdida de la forma arrionada, engrosamiento cortical focal o difuso, pérdida del hilio graso, indentación y compresión de hilio graso.

Los ganglios linfáticos están divididos en niveles del I al III, basado en la relación con el músculo pectoral menor. El nivel I incluye los ganglios que están inferiores al borde inferolateral del pectoral menor. El nivel II incluye los ganglios que se encuentran posterior y entre los bordes lateral y medial del músculo pectoral menor. El nivel III los ganglios son mediales al borde superior del músculo pectoral menor(incluyendo los infraclaviculares).

La designación N1 se refiere a metástasis a un ganglio móvil ipsilateral al nivel I-II. La categoría N2 se subdivide en 2 subcategorías N2a (Ganglios fijos unidos entre sí o a otras estructuras) y N2b (clínicamente detectados de la cadena mamaria interna ipsilateral sin evidencia clínica de metástasis a ganglios axilares. El término clínicamente detectable se refiere a ganglios linfáticos que son detectados por estudios de imagen (excluyendo la linfogammagrafía) y confirmada por Biopsia aspiración con aguja fina (BAAF) o biopsia de corte, o bien, adenopatía sospechosa palpable detectada en la exploración física.

La categoría N3, incluye metástasis en el nivel III (infraclavicular) y supraclavicular, esta dividida en tres subcategorías, N3a que incluye metástasis en ganglios infraclaviculares con o sin involucro de los niveles I-II; el N3b que incluye metástasis de la cadena mamaria interna ipsilateral con involucro del nivel I-II; y el nivel N3c que incluye nódulos supraclaviculares ipsilaterales con o sin involucro de los niveles I-II.^{11, 20, 21.}

Las metástasis se clasifican en M0 que indica que no hay evidencia de metástasis a distancia, mientras que M1 indica la presencia de metástasis a distancia. La presencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico indica un estadio IV, independientemente del tamaño tumoral o el estatus ganglionar. El estadio IV de la enfermedad muestra un rango de supervivencia a 5 años de 22%, sin embargo, esto varía significativamente dependiendo de múltiples factores. Aproximadamente 4% de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama mostraron metástasis a distancia al momento del diagnóstico y la mayoría mostrara signos y síntomas. Los sitios de metástasis a distancia más comunes para el cáncer de mama incluyen hueso, pulmón, cerebro e hígado. Cerca del 10% de las pacientes con enfermedad metastásica muestran lesiones en múltiples sitios. Las pacientes con alto riesgo de metástasis ocultas son estudiadas con radiografía de tórax, ultrasonido abdominal y gammagrafía ósea, aunque el uso de TC, IRM y PET/CT con FDG se ha incrementado.²⁰

Table 1: AJCC TNM Staging System for Breast Cancer (7th Edition)

Stage	Descriptor		
	Tumor	Node	Metastasis
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
IIA	T0	N1†	M0
	T1*	N1†	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1

Source.—Reference 2.

*Includes T1mi (microinvasion).

†T0 and T1 tumors with nodal micrometastases only are excluded from stage IIA and are classified as stage IB disease.

Lee S, Jain P, Jethwa S, Tripathy D, Yamashita M. Radiologists Role in breast cancer staging: Providing Key Information for Clinicians. Radiographics 2014. 34(2)330-343.

La supervivencia a 5 años depende de la etapa general de la enfermedad. La etapa 0 es TisN0M0, la etapa 1A es T1N0M0, la etapa IB es T0-T1 con N1mi (enfermedad con micrometástasis entre 0.2 y 2 mm) M0.

La etapa IIA es T0-T1N1M0 o T2N0M0, la etapa IIB es T2N1M0 o T3N0M0. La etapa IIIA es T0-T2 con N2M0 o T3 con N1-N2 y M0, la etapa IIIB es T4 con N0-N2 y M0, y la etapa IIIC es cualquier T con N3M0. El estadio IV es M1 con cualquier T y cualquier N. el rol de

radiólogo en la imagen mamaria adicional al diagnóstico de cáncer de mama, debe proveer información que conlleve a una adecuada estadificación.²⁰

En cuanto a las opciones terapéuticas para tratar el cáncer de mama triple negativo se ha limitado a quimioterapia citotóxica con o sin agentes antiangiogénicos como el bevacizumab en combinación con paclitaxel, provee intervalos libres de progresión de 9 a 5 meses. Tomando en cuenta el pobre pronóstico, y el alto rango de metástasis (incluyendo recurrencia a SNC) asociados con el cáncer de mama triple negativo, las múltiples características clínicas y patológicas por deficiencia de BRCA el cual se sabe corresponde con una deficiencia de los mecanismos reparadores del DNA, los investigadores han probado los inhibidores de PARP en estudios clínicos de fase temprana entre las pacientes con TNBC. Los resultados preliminares de la fase II muestran avances en los rangos de respuesta, periodos libres de progresión y rangos de supervivencia cuando se agrega inhibidores de PARP a la quimioterapia con DNA dañado agregando mínima toxicidad.²⁴ Algunos estudios reportan buena respuesta a quimioterapia con 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida (FEC) más taxano.²⁵

Por lo anterior se considera que el tratamiento oportuno depende del diagnóstico en estadios clínicos iniciales, si el médico radiólogo cuenta con hallazgos de sospecha en la imagen estudiada, el diagnóstico precoz podría realizarse, mejorando el pronóstico y la supervivencia a largo plazo para las pacientes con cáncer de mama triple receptor negativo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo poco común, el cual incluye del 6 al 10% de los casos nuevos reportados anualmente en el Centro Estatal de Oncología del Estado de Michoacán, muestra una evolución rápida y peor pronóstico, debido a que al momento del diagnóstico son frecuentes las metástasis ganglionares, por lo que el subtipo histológico suele ser invasivo. Se presenta con mayor frecuencia entre los 35 y 55 años de edad, por lo que estas pacientes se encuentran aún en edad productiva y algunas no requieren o aún no cuentan con estudios mastográficos de tamizaje, ya que la Norma Oficial Mexicana 041, considera la mastografía de escrutinio a partir de los 40 años, debido a esto suelen presentarse solo con datos clínicos. El tratamiento es complejo ya que este tipo de tumores no responde a quimioterapia blanco ya que carecen de receptores hormonales de progesterona, estrógenos y her 2-neu, lo que eleva el costo de tratamiento.

De acuerdo a la literatura hasta el 19% de estos tumores se confunden con lesiones benignas en los estudios de mastografía, debido a que frecuentemente se presentan como lesiones tipo masa, con bordes definidos; las pacientes latinas y jóvenes muestran un patrón de tejido mamario con mayor densidad fibroglandular en más del 30%, esto podría ocultar características sospechosas de malignidad en el estudio de imagen, por lo que frecuentemente son categorizadas en la clasificación de BI-RADS 0 a 4, debido a que en su mayoría no muestran datos típicamente malignos. Por lo que el presente estudio pretende contestar las siguientes preguntas de investigación ¿Cuál es la categoría BI-RADS más frecuente de acuerdo a las características morfológicas de la

lesión encontrada en el primer estudio mastográfico y el estadio clínico más común al momento del diagnóstico de cáncer de mama triple receptor negativo? ¿Cuáles son las características mastográficas comunes asociadas con el subtipo histológico del cáncer de mama triple receptor negativo?

JUSTIFICACION

El diagnóstico de cáncer de mama triple receptor negativo representa un reto por imagen para el médico radiólogo ya que no muestra características por imagen típicamente malignas, con la realización del estudio se pretende demostrar si existen algunas características comunes entre los hallazgos mastográficos que conlleven a elevar el grado de sospecha de malignidad por esta modalidad para este tipo de cáncer de mama, esto, con la finalidad de instaurar un diagnóstico y tratamiento oportuno por parte del médico oncólogo, beneficiando a futuras pacientes y con lo que se podría disminuir costos de atención y tiempos de tratamiento para la unidad médica, en un futuro.

El Centro Estatal de Oncología cuenta con clínica de mama en donde se concentran la mayor parte de las pacientes del Estado de Michoacán por este diagnóstico y con acceso a los servicios de salud pública, por lo que cuenta con mayor cantidad de información y con los datos de imagen necesarios para realizar el proyecto, las muestras de las biopsias tomadas a las pacientes se revisaron en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" quienes envían el reporte histopatológico impreso para anexar en el expediente clínico. Personal capacitado recabó y

proceso la información requerida y se contó con el apoyo del departamento de Enseñanza e investigación de dicha institución, por lo que es factible la realización del estudio.

HIPOTESIS

H₀: No hay asociación entre el subtipo histológico y la lesión mastográfica.

H_a: Sí hay asociación entre el subtipo histológico y la lesión mastográfica

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Analizar las características morfológicas de las lesiones encontradas en el estudio de mastografía inicial con el estadio clínico previo al tratamiento y su asociación con el subtipo histológico.

Objetivos específicos:

- Determinar la frecuencia y distribución del cáncer de mama triple receptor negativo, así como el tiempo de evolución previo al diagnóstico y las manifestaciones clínicas más frecuentes.
- Describir las características morfológicas de las lesiones encontradas en la mastografía inicial y categorizarlas de acuerdo al BI-RADS mastográfico IV edición.

- Categorizar el estadio clínico según el AJCC séptima edición y asociarlo con la categoría BI-RADS de la mastografía inicial.
- Asociar el tipo histológico más común del cáncer de mama triple receptor negativo con los hallazgos mastográficos de la mastografía inicial.
- Evaluar la concordancia interobservador de la mastografía inicial con la categoría BI-RADS del reporte de imagen inicial.

Material y Métodos

Tipo y diseño del estudio:

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, analítico y transversal.

Universo o población:

Expedientes con diagnóstico de cáncer de mama triple receptor negativo.

Muestra:

Muestra no probabilística a conveniencia por el periodo de 01 de enero de 2010 a 01 de junio de 2015, en el centro estatal de oncología de Morelia Michoacán.

Definición de las unidades de observación:

Expedientes clínicos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple receptor negativo.

Criterios de inclusión:

Todos los expedientes clínicos completos con diagnóstico de cáncer de mama triple receptor negativo.

Criterios de exclusión:

Expedientes clínicos incompletos.

Criterios de eliminación:

Expedientes clínicos no localizados.

Definición de variables y unidades de medida:

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
Determinar la frecuencia y proporción del cáncer de mama triple receptor negativo, así como el tiempo de evolución previo al diagnóstico y las manifestaciones clínicas más frecuentes.	Edad de las pacientes Años cumplidos	Cuantitativa discreta	Números enteros
	Tiempo de evolución previo al diagnóstico Meses	Cuantitativa discreta	Números enteros
	Manifestaciones clínicas Masa palpable Retracción de complejo areola-pezón Dolor Tumefacción Eccema Enrojecimiento/ Piel de naranja Secreción por el pezón Ninguno	Cualitativa nominal	X
Describir las características morfológicas de las lesiones encontradas en la mastografía inicial y categorizarlas de acuerdo al bi-rads mastográfico iv	Tipo de lesión MASA	Cualitativa dicotómica	SI/NO
	Morfología Redonda Oval Lobulada Irregular	Cualitativo nominal	x
	Bordes Circunscritos	Cualitativo nominal	X

edición.	Microlobulados Oscurecidos Mal definidos Espiculados		
	Densidad Alta densidad Isodensa Baja densidad sin contenido graso Baja densidad con contenido graso.	Cualitativo nominal	X
	ASIMETRÍA	Cualitativa dicotómica	SI/NO
	Tipo de asimetría Focal Global	Cualitativa nominal	X
	DISTORSIÓN DE LA ARQUITECTURA	Cualitativa dicotómica	SI/NO
	CALCIFICACIONES	Cualitativa Dicotómica	SI/NO
	Tipo de calcificaciones Típicamente benignas Sospecha intermedia Alta sospecha de malignidad	Cualitativo nominal	X
	Tamaño de la lesión (mm)	Cuantitativa discreta	Números enteros
	Localización de la lesión Mama afectada Derecha Izquierda	Cualitativo dicotómica	X
Cuadrante Superior externo Superior interno Inferior externo	Cualitativo nominal	X	

	Inferior interno Retroareolar		
	Multifocalidad	Cualitativo dicotómica	SI/NO
	Multicentricidad	Cualitativo dicotómica	SI/NO
	BI-RADS mastográfico Categoría 0 Categoría 1 Categoría 2 Categoría 3 Categoría 4 Categoría 5 Categoría 6	Cualitativa ordinal	X
Categorizar el estadio clínico según el AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) séptima edición.	Estadio clínico Estadio 0 Estadio 1A Estadio IB Estadio IIA Estadio IIB Estadio IIIA Estadio IIIB Estadio IIIC Estadio IV	Cualitativa nominal	X
Asociar el tipo histológico más común del cáncer de mama triple receptor negativo con los hallazgos mastográficos de la mastografía inicial	Subtipo histopatológico Carcinoma ductal infiltrante, Carcinoma lobulillar Carcinoma tubular Carcinoma mucinoso Carcinoma medular Carcinoma papilar Carcinoma metaplásico Carcinoma inflamatorio Otro	Cualitativo nominal	X
Evaluar la correlación	Concordancia con diagnóstico inicial Concordancia en el 1er y 2do observador	Cualitativa Dicotómica	SI/NO

interobservador de la mastografía inicial con la categoría BI- RADS del reporte de imagen inicial.			
---	--	--	--

BI-RADS MASTOGRAFICO

Categoría 0: Necesita estudios de imagen adicionales.

Categoría 1: Negativo

Categoría 2: Hallazgos benignos

Categoría 3: Hallazgos probablemente benignos. Requiere intervalos de seguimiento cortos.

Categoría 4: Sospechoso de anormalidad. La biopsia debe ser considerada.

Categoría 5: Altamente sugestivos de malignidad. Requiere acción apropiada.

Categoría 6: Diagnostico corroborado de malignidad por biopsia, previo al tratamiento definitivo.

TIPO DE LESION

Masa: estructura tridimensional con bordes convexos la cual es evidente en 2 vistas ortogonales (cefalo-caudal y oblicuo.medio-lateral). De acuerdo al BI-RADS

mastográfico la morfología puede ser redonda, oval, lobulada o irregular, cuando su forma no sea comparable con los modelos geométricos antes mencionados, los márgenes pueden ser circunscritos, cuando al menos el 75% de su contorno se encuentra bien definido, considerando que aquella mínima parte que no se observa bien definida, es debida a la superposición del tejido adyacente, o sea que, existe un límite nítido entre el nódulo y el tejido que lo rodea; microlobulados, cuando pueden apreciarse pequeñas lobulaciones en su contorno; oscurecidos, cuando se trata de un nódulo bien definido, sin embargo, el margen queda oculto por el tejido circundante; mal definidos, cuando no es posible establecer ya sea total o parcialmente los límites del nódulo sin que esto se deba a superposición de tejido mamario; y, espiculados, si el contorno muestra finas líneas que se proyectan desde el borde del nódulo hacia el parénquima circundante, en estos últimos el hallazgo sugiere infiltración de la lesión hacia el tejido adyacente.

Asimetría: área de tejido con densidad fibroglandular más extensa en una mama comparándola con la región correspondiente de la contralateral.

Asimetría Focal: asimetría confinada con vista similar en 2 proyecciones sin cumplir el criterio de masa que ocupa un volumen menor a un cuadrante de la mama y es más concéntrico.

Asimetría global: asimetría que incluye un gran volumen de tejido mamario y comprende una porción significativa de la mama (al menos un cuadrante).

Distorsión de la arquitectura: área de retracción del tejido glandular con pérdida de la morfología.

Calcificaciones: Depósitos de calcio visualizados en la imagen mastográfica, los cuales se subdividen de acuerdo al léxico del BI-RADS 4ta edición, en

típicamente benignas, de sospecha intermedia y de alta probabilidad de malignidad.

Estadio clínico según el American Joint Committee on Cancer (AJCC) séptima edición.

Table 1: AJCC TNM Staging System for Breast Cancer (7th Edition)

Stage	Descriptor		
	Tumor	Node	Metastasis
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
IIA	T0	N1†	M0
	T1*	N1†	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1

Source.—Reference 2.
 *Includes T1mi (microinvasion).
 †T0 and T1 tumors with nodal micrometastases only are excluded from stage IIA and are classified as stage IB disease.

Lee S, Jain P, Jethwa S, Tripathy D, Yamashita M. Radiologists Role in breast cancer staging: Providing Key Information for Clinicians. Radiographics 2014. 34(2)330-343.

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Primero se solicitó la información de los casos positivos de cáncer de mama detectados anualmente al Departamento de Estadística del Centro Estatal de Oncología, posteriormente se revisó cada uno de los expedientes para recabar los

casos de cáncer de mama triple receptor positivo confirmados por el reporte histopatológico emitido por el servicio de Patología del hospital general “Dr. Miguel Silva”. La información se almacenó en formato Excel en equipo portátil de computo, para realizar posteriormente el análisis estadístico correspondiente y la realización de tablas y gráficas mediante el programa IBM SPSS Statistics 20 . Se recolectara en discos las imágenes disponibles de mastografía inicial del equipo de mastografía del Centro Estatal de Oncología para su cotejo y correlación interobservador con el reporte mastográfico. La concordancia interobservador se realizara de forma ciega por parte de los médicos radiólogos, uno de los cuales cuenta con más de 5 años de experiencia en mastografía, los cuales elaborarán un reporte emitiendo una categorización BI-RADS basados en la IV edición.

Análisis estadístico:

Se empleó el paquete SPSS versión 20 para Windows, para realizar el análisis estadístico.

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, así como estadística inferencial con medidas de asociación, chi cuadrada para variables cualitativas, para la correlación interobservador se empleó índice kappa.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a los principios de Bioética y a la Declaración de Helsinki, con actualización en el año 2013, se realizó una investigación de mínimo riesgo; ya que se empleó la información obtenida del expediente clínico en forma retrospectiva sin intervenir en el tratamiento, sin modificar el estadio clínico actual. La información se archivó en formato

electrónico confidencial, en el que se numeraran los expedientes a analizar, sin mencionar datos personales. Para el manejo de las imágenes se ocultara mediante barras horizontales digitales en color negro el nombre del paciente. Por lo que este estudio es factible de realizar sin ocasionar daño moral, psicológico o humano.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Programa de trabajo:

Actividades	abr-15	may-15	jun-15	jul-15	ago-15	sep-15	oct-15	nov-15	dic-15	ene-16	feb-16	mar-16
Recolección de información de marco teórico y problema.												
Elaboración de protocolo de investigación.												
Aceptación y apoyo institucional												
Correcciones de protocolo de investigación por el Comité de Bioética												
Recolección de datos y análisis de imágenes recolectadas.												
Procesamiento y análisis de información												
Elaboración reporte final												

Recursos humanos:

A continuación se describe al personal que colaboro en la investigación y sus actividades:

- Dos médicos radiólogos con más de 10 años de experiencia, uno de los cuales cuentan con más de 5 años en la lectura e interpretación de estudios mastográficos en el Centro Estatal de Oncología.

- Un asesor metodológico del proyecto, el cual evaluó la información y proporcionó asesoría sobre el manejo y análisis de la información obtenida.
- Un médico oncólogo el cual aportó apoyo con el análisis de la información bibliográfica obtenida de las diferentes fuentes de información.
- Un alumno del programa de estudios de posgrado en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del Hospital Civil “Dr. Miguel Silva” el cual recabó y ordenó la información de acuerdo a las aportaciones otorgadas por los asesores y analizó las imágenes mastográficas recuperadas con un año de experiencia en mastografía.

Recursos materiales:

Se requirió de equipo de computadora personal portátil con paquetería Office Home con acceso a programas Word y Excell, así como acceso a internet y se adquirió paquetería para facilitar el análisis estadístico como el SPSS, hojas blancas, discos extraíbles CD-R para almacén de las imágenes digitales, folders tamaño carta, corrector, bolígrafos negro, azul y rojo, memoria externa USB de al menos 8 GB para soporte de la información.

Presupuesto:

Debido a que se recabó información de expedientes clínicos no presentó gastos significativos, ni generó costos para el hospital, ni para los pacientes. La información recabada se almacenó vía electrónica, con computadora personal y mediante grabación de CD con los estudios de imagen recuperados, así como, memoria externa USB, costo que asumió el investigador principal.

RESULTADOS

Se incluyeron a las pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama triple receptor negativo con base a los reportes del Hospital Civil de Morelia y al censo del Centro estatal de Oncología. En cuanto a la frecuencia y distribución, se obtuvo un total de 1781 expedientes clínicos con diagnóstico de cáncer de mama, de los cuales 219 cuentan con reporte de triple receptor negativo, de estos, se eliminaron del estudio 17 expedientes no localizados y 2 con diagnóstico final de sarcoma y melanoma, los 200 expedientes localizados con resultado de cáncer de mama triple receptor negativo corresponden con el 11.22% del total. Se excluyeron 61 expedientes clínicos incompletos, de los cuales 19 no contaban con reporte o imagen de mastográfica, 13 fueron diagnosticados únicamente con ultrasonido, 17 ingresaron al CEAO posterior a biopsia excisional, 10 posterior a mastectomía, 2 fueron recidivas de tumores previos a nivel locorregional y ganglios del cuello. De los 139 expedientes restantes se lograron recuperar 52 estudios de mastografía digital del CEAO (Esquema 1).

En los 200 expedientes localizados, la edad de presentación mostro un rango desde los 26 hasta los 82 años, con un promedio de 50.6 años, una mediana de 49 años y moda de 52 años. Se encontraron 41 pacientes menores de 40 años (rango de 26-39 años) que representa 20.5%. El rango de edad mas frecuente fue de los 51-55 años con el 18.5% (n=37) seguido del rango de 36-40 años con 14.5%(n=29), seguido de los rangos de 41 a 45 años y 46 a 50 años cada uno con

el 13.5% (n=27), el porcentaje total de las pacientes menores de 55 años es de 70% (n=140). Gráfico 1.

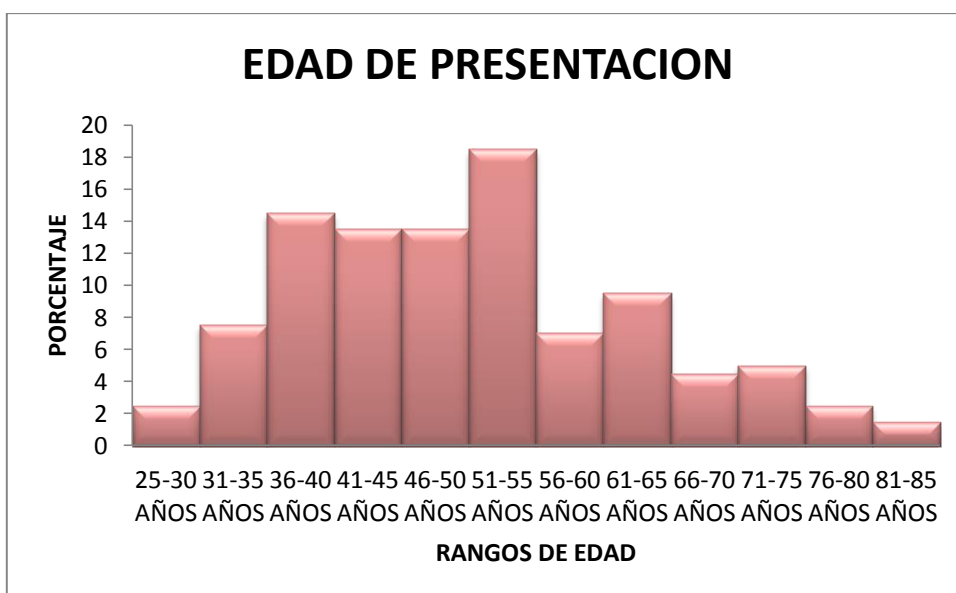


Grafico1. Porcentajes por rango de edad del cáncer de mama triple receptor negativo del periodo de enero de 2010 a junio de 2015 en el Centro Estatal de Oncología del Estado de Michoacán.

En cuanto al tiempo de evolución previo al diagnóstico fue de 9.2 meses en promedio con un tiempo mínimo de 1 mes y máximo de 96 meses, la mediana de 5 meses y moda de 2 meses. El rango más frecuente fue de 1 a 6 meses con el 61.5% (n=123) seguido del rango de 7 a 12 meses con el 25% (n=50), lo que representa un 86.5%. Ver tabla 2 y gráfico 2.

Tabla 2. Porcentaje del tiempo de evolución previo al diagnóstico del cáncer de mama triple negativo del periodo de enero de 2010 a junio de 2015 en el Centro Estatal de Oncología del Estado de Michoacán.

TIEMPO DE EVOLUCION PREVIO AL DIAGNÓSTICO	NUMERO	PORCENTAJE
1-6 MESES	123	61.5
7-12 MESES	50	25
13-18 MESES	4	2
19-24 MESES	6	3

25-30 MESES	1	0.5
31-36 MESES	8	4
MAS DE 37 MESES	8	4
TOTAL	200	100



Grafico 2. Tiempo de evolución de los casos registrados con cáncer de mama triple receptor negativo del periodo de enero de 2010 a junio de 2015 en el Centro Estatal de Oncología del Estado de Michoacán.

La manifestación clínica más común fue masa palpable con un porcentaje de 89% (n=178), la retracción de complejo areola-pezones de 5% (n=10), dolor en el 37% (n=74), tumefacción 5% (n=10), eccema en el 1% (n=2), enrojecimiento y piel de naranja en 8.5%(n=17), secreción por el pezón 5% (n=10), solo hubo una paciente asintomática con diagnóstico en estudio de tamizaje 0.5%. En cuanto a otra sintomatología se agregaron 5 pacientes con prurito, 3 pacientes con ulcera, 1 con masa axilar por conglomerado ganglionar y 1 con engrosamiento cutáneo.

La masa palpable como manifestación clínica única se mostró en el 50.56% (n=90) y se asoció a dolor en el 31.4% (n=56), a retracción del pezón en el 2.24% (n=4), a enrojecimiento y piel de naranja 0.56% (1), a secreción por el pezón en 2.80% (n=5), a prurito en 2.24% (n=4), y a ulcera en 1.68%(n=3). En 15 pacientes se presentó con tres manifestaciones clínicas: masa, dolor y enrojecimiento en 2.80 (n=5); masa, retracción y dolor en 1.12%(n=2); masa tumefacción y enrojecimiento 1.68% (n=3); retracción, secreción del pezón, y enrojecimiento en 0.56 (n=1); dolor ,tumefacción y enrojecimiento en 0.56 (n=1), masa, dolor y secesión por el pezón en 11.12% (n=2); retracción, secreción del pezón y tumefacción 0.56%(n=1). Ver tabla 3, gráfico 3.

Tabla 3. Manifestación clínica inicial tipo masa palpable en porcentajes en los casos de cáncer de mama triple receptor negativo del Centro Estatal de Atención Oncológica del Estado de Michoacán en el periodo de enero de 2010 a junio de 2015.

MANIFESTACION CLINICA	PORCENTAJE	NUMERO
MASA PALPABLE	50.56%	90
MASA Y DOLOR	31.46%	56
MASA Y RETRACCIÓN	2.24%	4
MASA Y ENROJECIMIENTO	0.56%	1
MASA Y SECRESION PEZON	2.80%	5
MASA Y PRURITO	2.24%	4
MASA Y ULCERA	1.68%	3
MASA DOLOR Y ENROJECIMIENTO	2.80%	5
MASA RETRACCION Y DOLOR	1.12%	2
MASA TUMEFACCION Y ENROJECIMIENTO	1.68%	3
MASA, RETRACCION DEL PEZON, ENROJECIMIENTO Y SECRESION	0.56%	1
MASA, DOLOR, TUMEFACCION Y EDEMA	0.56%	1
MASA, DOLOR Y SECRESION POR EL PEZON	1.12%	2
MASA, RETRACCION DEL PEZON,TUMEFACCION Y SECRESION	0.56%	1
TOTAL	99.94%	178

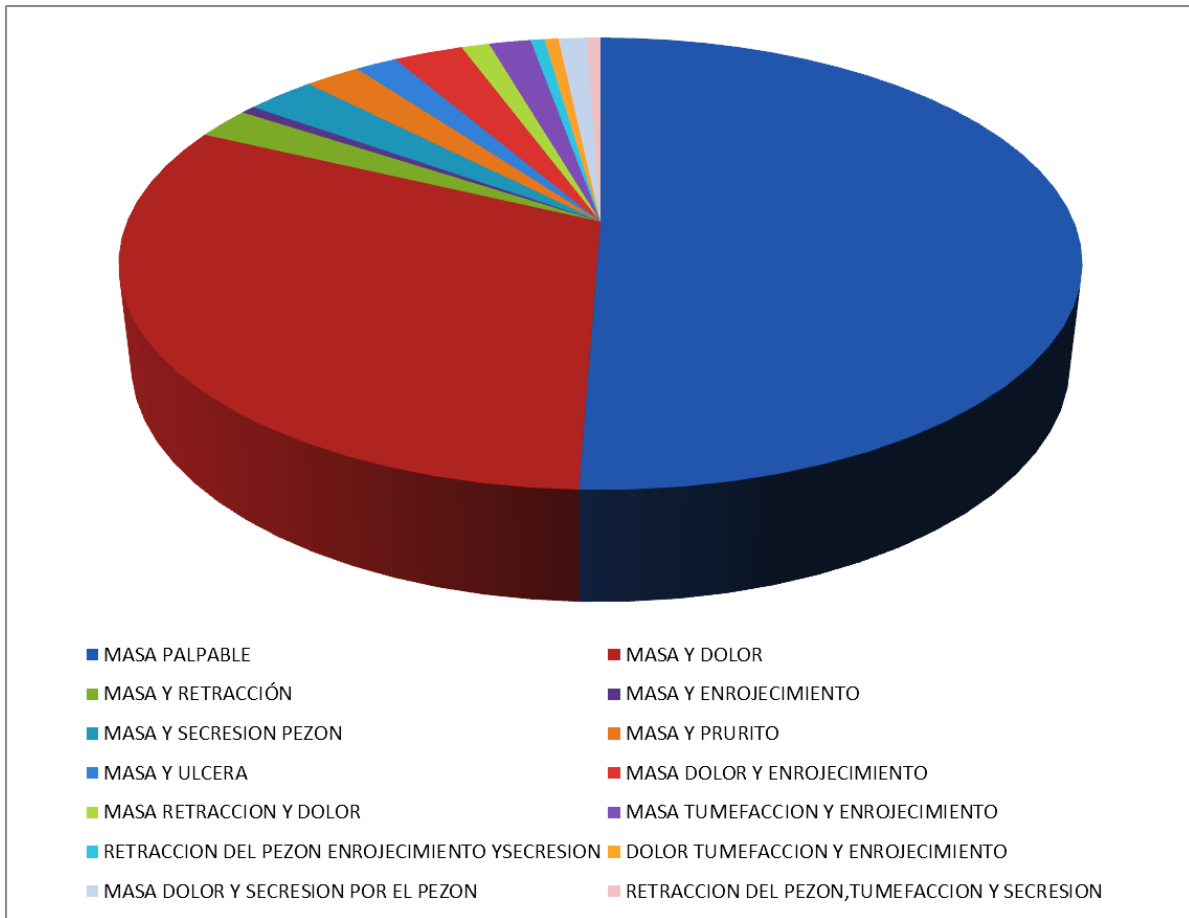


Gráfico 3. Manifestación clínica inicial tipo masa, descrita en los casos de cáncer de mama triple receptor negativo del Centro Estatal de Atención Oncológica del Estado de Michoacán en el periodo de enero de 2010 a junio de 2015.

De las 52 imágenes mastográficas recuperadas, la lesión más común fue tipo masa con un 69.23% (n=36), predominando la morfología irregular en el 41.67% (n=15), la morfología redonda obtuvo un 22.22% (n=8), la morfología lobulada se observó en el 22.22% (n=8), y la morfología oval en el 13.89% (n=5). En cuanto a los bordes, se describieron espiculados en el 41.67% (n=15) de los cuales 4 muestran bordes parcialmente definidos con una espícula. Los bordes mal definidos se observaron en el 36.11% (n=13), microlobulados en el 13.89% (n=5),

oscurecidos en 2.78% (n=1) y circunscritos en 5.55% (n=2). La densidad se describió como alta en 52.78% (n=19) e isodensas en 47.22% (n=17).

La asimetría focal como dato mastográfico único se presentó en el 11.54 % (n=6), la distorsión de la arquitectura en 7.69% (n=4) y únicamente como calcificaciones en el 3.85% (n=2) de las cuales en una se describen como típicamente benignas y una de sospecha intermedia.

En 21 mastografías (40.38%) se presentaron hallazgos múltiples, siendo los más comunes la masa con calcificaciones en 13.46% (n=7), de las cuales 5 son de sospecha intermedia y 2 de alta sospecha de malignidad, masa con asimetría en 7.7% (n=4), masa con distorsión de la arquitectura en 7.7% (n=4), seguidas de calcificaciones con asimetría en 3.84%(n=2), calcificaciones con distorsión de la arquitectura o asimetría focal con distorsión de la arquitectura cada una con 1.92% (n=1), en una imagen se observó masa que condiciono asimetría global asociada a calcificaciones de alta sospecha (1.92%) y solamente una paciente presento las cuatro características de malignidad por imagen (1.92%). Ver tabla 4, gráfico 4.

Tabla 4. Porcentaje de los hallazgos de la mastografía inicial de los casos de cáncer de mama triple receptor negativo del Centro Estatal de Atención Oncológica del Estado de Michoacán en el periodo de enero de 2010 a junio de 2015.

HALLAZGO	NUMERO	PORCENTAJE
MASA	19	36.54
ASIMETRIA FOCAL	6	11.54
DISTORSION DE LA ARQUITECTURA	4	7.69
CALCIFICACIONES	2	3.85

MASA+ASIMETRIA FOCAL	2	3.85
MASA+ASIMETRIA GLOBAL	2	3.85
MASA+DISTORSION DE LA ARQUITECTURA	4	7.69
MASA+CALCIFICACIONES	7	13.46
MASA+ASIMETRIA GLOBAL+CALCIFICACIONES	1	1.92
MASA+ASIMETRIA GLOBAL+DISTORSION DE LA ARQUITECTURA+CALCIFICACIONES	1	1.92
ASIMETRIA FOCAL + DISTORSION DE LA ARQUITECTURA	1	1.92
CALCIFICACIONES+ASIMETRIA GLOBAL	1	1.92
CALCIFICACIONES+ASIMETRIA FOCAL	1	1.92
CALCIFICACIONES+DISTORSION DE LA ARQUITECTURA	1	1.92
TOTAL	52	99.99

HALLAZGOS MASTOGRAFICOS

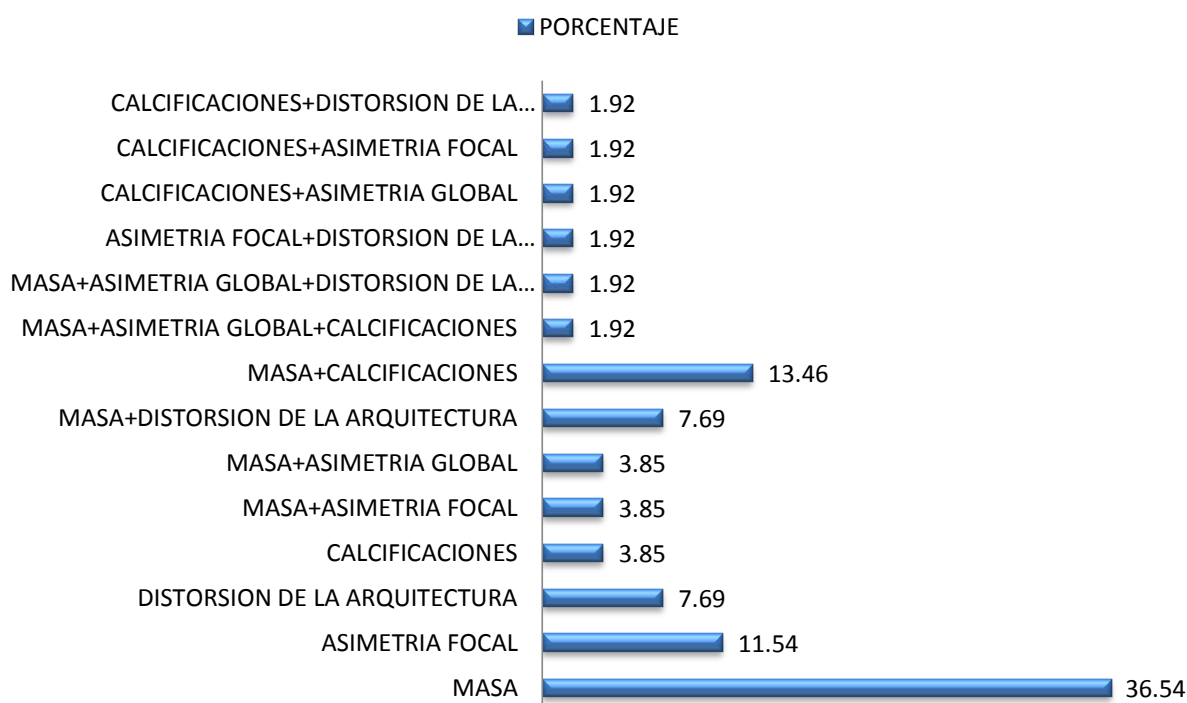


Gráfico 4. Porcentaje de los hallazgos mastográficos iniciales de los casos de cáncer de mama triple receptor negativo del Centro Estatal de Atención Oncológica del Estado de Michoacán en el periodo de enero de 2010 a junio de 2015.

El tamaño de la lesión en las mastografías revisadas fue en promedio de 47.94 mm, con un rango desde 5 mm hasta 150 mm, con una mediana de 40 y moda de 20 mm.

La mama con mayor afectación fue la izquierda con un 59.62% (n=31) en comparación con la derecha con un 40.38% (n=21) (Gráfico 5). Localizando las anomalías más frecuentemente en el cuadrante superior externo con el 46.15% (n=24), seguido de la afectación de dos a tres cuadrantes en 17.30% (n=9), posteriormente la afectación de la región retroareolar con 13.46% (n=7), el cuadrante superior interno con un 11.54% (n=6), el cuadrante inferior externo 5.77% (n=3) y el cuadrante inferior interno con un 3.84% (n=2); La afectación de la totalidad de la mama se presentó en un caso (1.92%). La afectación de cuadrantes superiores se observó en 5.77%(n=3) y la de cuadrantes inferiores en 3.84% (n=2). Ver tabla 5, Gráfico 6.

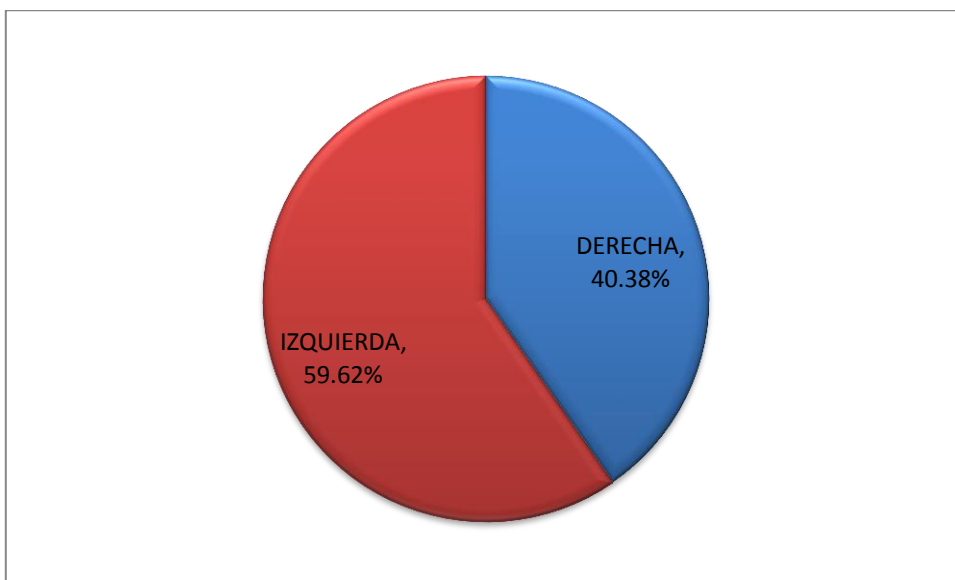


Gráfico 5. Localización del cáncer de mama triple receptor negativo en porcentaje por afectación de mama derecha o izquierda de los casos registrados en el periodo de enero de 2010 a junio de 2015 del Centro Estatal de Atención Oncológica.

Tabla 5. Localización de la lesión mastográfica inicial de las imágenes recuperadas de los casos de cáncer de mama triple receptor negativo del Centro Estatal de Atención Oncológica del Estado de Michoacán en el periodo del 01 de enero de 2015 al 01 de junio de 2015.

CUADRANTES	NUMERO	PORCENTAJE
CSE	24	46.15%
CSI	6	11.54%
CIE	3	5.77%
CII	2	3.84%
RETROAREOLAR	7	13.46%
CUADRANTES SUPERIORES	3	5.77%
CUADRANTES INFERIORES	2	3.84%
CUADRANTES EXTERNOS	2	3.84%
CSI+RETROAREOLAR	1	1.92%
CIE+RETROAREOLAR	1	1.92%
TODOS LOS CUADRANTES	1	1.92%
TOTAL	52	99.97%

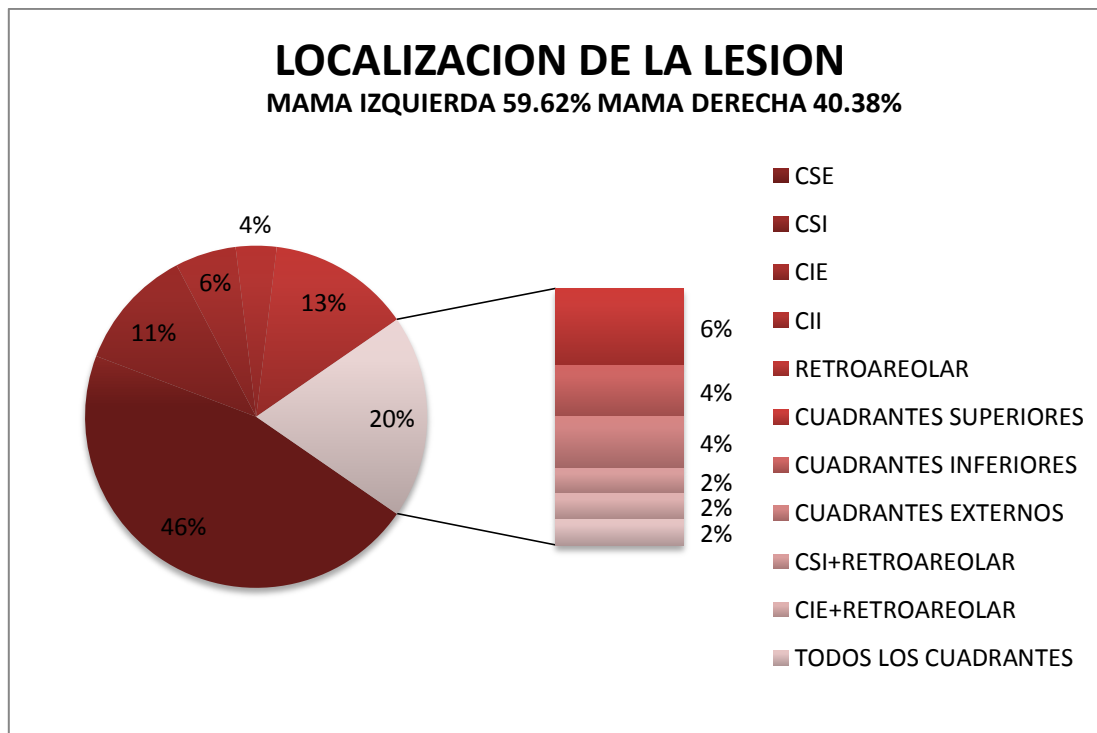


Gráfico 6. Localización de la lesión mastográfica inicial de las imágenes recuperadas de cáncer de mama triple receptor negativo del Centro Estatal de Atención Oncológica del Estado de Michoacán de enero de 2010 a junio de 2015.

Los estudios se categorizaron como BI-RADS 0 en 15.38% (n=8), BI-RADS 2 en 3.84 % (n=2), BI-RADS 3 en 7.69% (n=4), BI-RADS 4 25%(n=13), BI-RADS 5 44.23% (n=23), BI-RADS 6 en 3.84% (n=2). Por lo tanto, las mastografías se categorizaron como BI-RADS 0 a 4 en el 51.92%, dentro de lo cual la categoría 0 a 3 fue de 26.92% del total (n=14). De los estudios con categoría 0 mastográfico, en el estudio de ultrasonido adicional se recategorizaron como BI-RADS 3 en 2 casos (3.84%), BI-RADS 4 en 7.69% (n=4), y BI-RADS 5 en 3.84% (n=2). Por lo anterior el número de casos con categorías 2 y 3 por mastografía y ultrasonido fue de 8, que corresponde al 15.38%. Ver tabla 6 gráfico 7.

Tabla 6. Porcentajes de BIRADS mastográfico inicial de las imágenes recuperadas de cáncer de mama triple receptor negativo del Centro Estatal de Atención Oncológica del Estado de Michoacán de enero de 2010 a junio de 2015.

BI-RADS MASTOGRAFICO INICIAL	NUMERO	PORCENTAJE
BIRADS 0	8	15.38%
BIRADS 1	0	0.00%
BIRADS 2	2	3.85%
BIRADS 3	4	7.69%
BIRADS 4	13	25%
BIRADS 5	23	44.23%
BIRADS 6	2	3.85%
TOTAL	52	100.00%

Con respecto al estadio clínico al momento del diagnóstico, en los 139 expedientes clínicos el estadio clínico III obtuvo un 41.72 % (n=58) de los cuales el más común fue el IIIA con un 20.86%. el estadio clínico II mostró un 41% (n=57). El estadio IV se presentó en el 5.03% (n=7), con sitios de metástasis a hígado en 3 pacientes, sistema nervioso central en 2 pacientes, hueso y pulmón en un caso, y en piel en un caso. Tabla 7, gráfico 8.

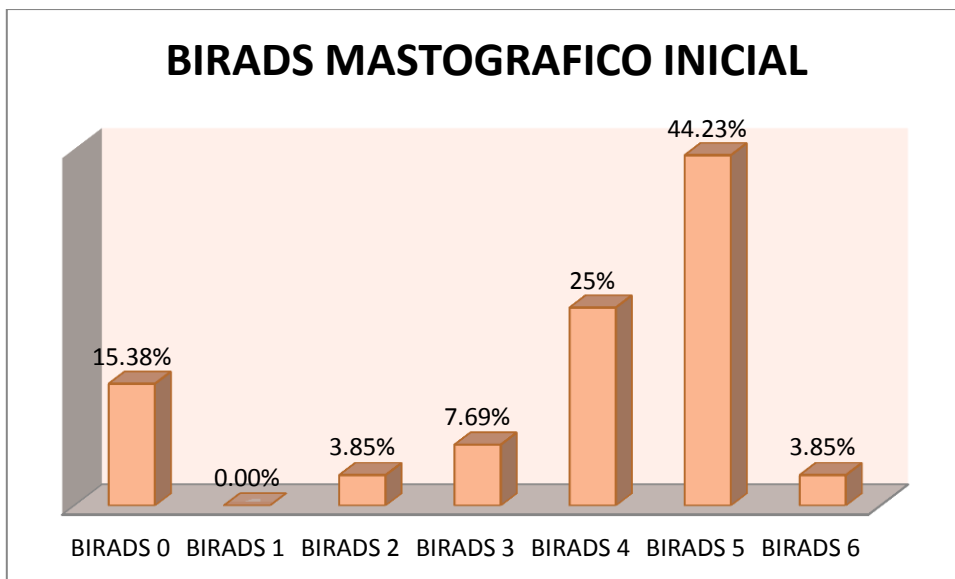


Gráfico 7. Porcentaje de BIRADS mastográfico inicial de las imágenes recuperadas de cáncer de mama triple receptor negativo del Centro Estatal de Atención Oncológica de enero de 2010 a junio de 2015.

Tabla 7. Estadio clínico inicial del cancer de mama triple receptor negativo en el Centro Estatal de Atención Oncológica, en el periodo comprendido de enero de 2010 a junio de 2015.

ESTADIO CLÍNICO	NUMERO	PORCENTAJE
0	2	1.43
IA	14	10.07
IB	1	0.72

IIA	28	20.14
IIB	29	20.86
IIIA	29	20.86
IIIB	21	15.11
IIIC	8	5.75
IV	7	5.04
TOTAL	139	99.98

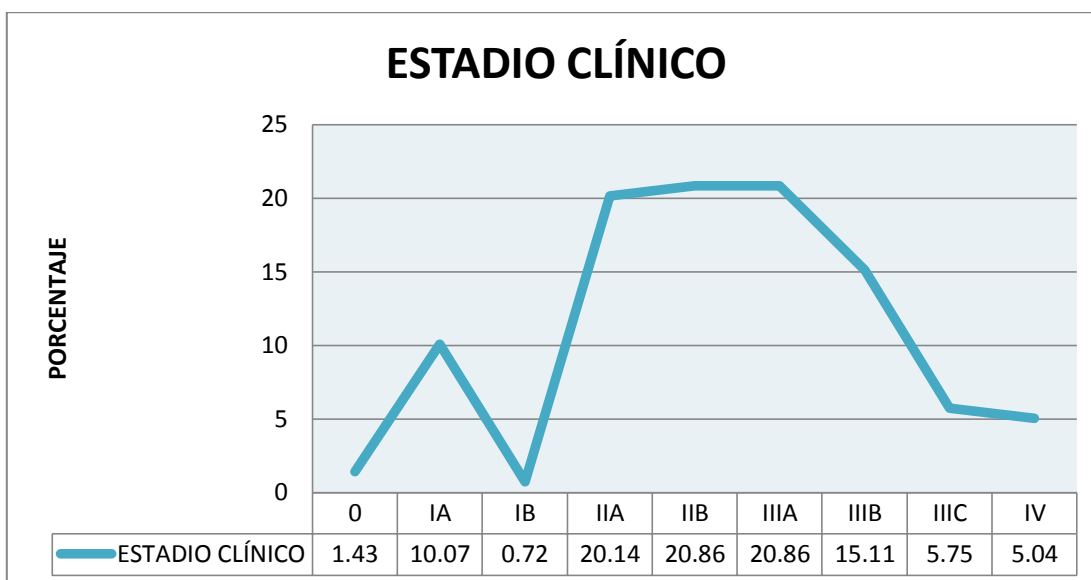


Gráfico 8. Estadio clínico inicial en porcentaje del cancer de mama triple receptor negativo en el Centro Estatal de Atención Oncológica , en el periodo comprendido de enero de 2010 a junio de 2015.

En relación al subtipo tipo histopatológico se mostró carcinoma ductal infiltrante en el 92.47% (n=129), de los cuales el 6.47% se encontró en asociación con área de carcinoma ductal in situ, cribiforme o escirro, se describen el carcinoma lobulillar, medular, metaplásico e inflamatorio cada uno en 1.43% (n=2), solo se reportó en un caso carcinoma ductal in situ y uno como carcinoma poco diferenciado. (0.71%). Tabla 8, Grafico 9.

Tabla 8. Subtipo histopatológico de los casos de cáncer de mama triple receptor negativo registrados en el Centro Estatal de Atención Oncológica del Estado de Michoacán, de enero de 2010 a junio de 2015.

SUBTIPO HISTOLÓGICO	NUMERO	PORCENTAJE
CDI	120	86%
CDI+CDIs	9	6.47%
LOBULILLAR	2	1.44%
MEDULAR	2	1.44%
METAPLASICO	2	1.44%
INFLAMATORIO	2	1.44%
CDIs	1	0.71%
POCO DIFERENCIADO	1	0.71%
TOTAL	139	100%

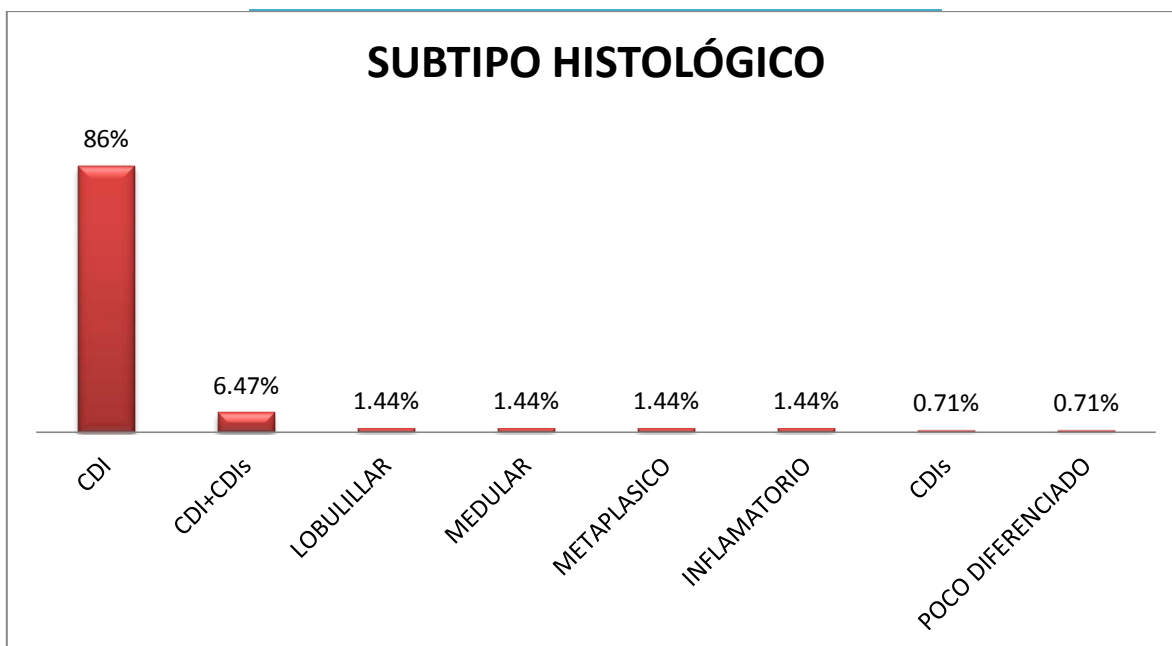


Gráfico 9. Subtipo histopatológico de los casos de cáncer de mama triple receptor negativo registrados en el Centro Estatal de Atención Oncológica del Estado de Michoacán, en el periodo comprendido del 01 de enero de 2015 al 01 de junio de 2015.
 CDI : Carcinoma ductal infiltrante CDIs: Carcinoma ductal in situ

El valor de Chi cuadrada para el subtipo histológico ductal infiltrante y la lesión tipo masa fue de 15.815 con una $p=0.007$ y para las calcificaciones el valor de Chi cuadrada fue de 21.038 con una $p= 0.001$, ver Tablas 9 y 10. Para las asimetrías el valor de Chi cuadrada fue de 3.425 con una $p= 0.635$ y para la distorsión de la arquitectura el valor fue de 0.351 con una $p= 0.997$.

Tabla de contingencia

Recuento		SUBTIPO HISTOLOGICO					Total	
		CDI	LOBULILLAR	MEDULAR	METAPLASICO O	INFLAMATORIO O		OTRO
LESION TIPO MASA	AUSENTE	33	0	2	0	0	3	38
	PRESENTE	96	2	0	2	2	0	102
Total		129	2	2	2	2	3	140

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	15.815 ^a	5	.007
Razón de verosimilitudes	17.002	5	.004
Asociación lineal por lineal	3.589	1	.058
N de casos válidos	140		

a. 10 casillas (83.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .54.

Tabla 9. Asociación del subtipo histopatológico con la lesión tipo masa en mastografía inicial de los casos de cáncer de mama triple receptor negativo registrados en el Centro Estatal de Atención Oncológica del Estado de Michoacán, de enero de 2010 a junio de 2015.

Tabla de contingencia

Recuento		SUBTIPO HISTOLOGICO						Total
		CDI	LOBULILLAR	MEDULAR	METAPLASICO	INFLAMATORIO	OTRO	
CALCIFICACIONES	AUSENTE	126	2	2	2	1	2	135
	PRESENTE	3	0	0	0	1	1	5
Total		129	2	2	2	2	3	140

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	21.038 ^a	5	.001
Razón de verosimilitudes	8.053	5	.153
Asociación lineal por lineal	13.715	1	.000
N de casos válidos	140		

a. 11 casillas (91.7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .07.

Tabla 10. Asociación del subtipo histopatológico con calcificaciones en mastografía inicial de los casos de cáncer de mama triple receptor negativo registrados en el Centro Estatal de Atención Oncológica del Estado de Michoacán, de enero de 2010 a junio de 2015

En cuanto al nivel de concordancia interobservador, el índice de correlación kappa para la mastografía inicial y el observador uno fue de 0.078, que indica no concordancia con una $p=0.318$. Lo que se puede asumir es que el observador categorizó un mayor número de estudios como BI-RADS 0 y duplicó el valor de estudios BI-RADS 2 en comparación con los resultados iniciales. Ver tabla 11.

Con respecto a la mastografía inicial y el segundo observador, se encontró un índice kappa de 0.312, que indica un bajo grado de concordancia, ($p=0.000$). La discordancia puede ser atribuible a que el segundo observador categorizó un número mayor de mastografías como BI-RADS 4 y 5, en comparación a la lectura

inicial. Para los dos observadores debemos tomar en cuenta que en la categorización inicial se encuentran 2 casos reportados como BI-RADS 6, por lo que se asume que en el análisis inicial, el medico estaba enterado que eran casos positivos a malignidad. Ver tabla 12.

Tabla de contingencia BIRADSINICIAL * BIRADSOBS1

			BIRADSOBS1				Total
			0	2	4	5	
BIRADSINICIAL 0	Recuento		2	2	2	3	9
	% del total		3.8%	3.8%	3.8%	5.8%	17.3%
2	Recuento		1	0	0	1	2
	% del total		1.9%	0.0%	0.0%	1.9%	3.8%
3	Recuento		2	1	1	0	4
	% del total		3.8%	1.9%	1.9%	0.0%	7.7%
4	Recuento		3	1	5	4	13
	% del total		5.8%	1.9%	9.6%	7.7%	25.0%
5	Recuento		8	0	4	10	22
	% del total		15.4%	0.0%	7.7%	19.2%	42.3%
6	Recuento		0	0	2	0	2
	% del total		0.0%	0.0%	3.8%	0.0%	3.8%
Total	Recuento		16	4	14	18	52
	% del total		30.8%	7.7%	26.9%	34.6%	100.0%

Medidas simétricas

		Valor	Error tít. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	.078	.080	.998	.318
N de casos válidos		52			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 11. Concordancia interobservador en el reporte BI-RADS en mastografía inicial y el observador 1, de lo casos de cancer de mama triple receptor negativo registrados en el Centro Estatal de Atención Oncologica del Estado de Michoacan, de enero de 2010 a junio de 2015.

Tabla de contingencia

		BIRADSOBS2					Total	
		0	2	3	4	5		
BIRADSINICIAL	0	Recuento	3	1	0	1	4	9
		% del total	5.8%	1.9%	0.0%	1.9%	7.7%	17.3%
	2	Recuento	1	0	0	0	1	2
		% del total	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%	1.9%	3.8%
	3	Recuento	0	0	3	0	1	4
		% del total	0.0%	0.0%	5.8%	0.0%	1.9%	7.7%
	4	Recuento	1	1	0	7	4	13
		% del total	1.9%	1.9%	0.0%	13.5%	7.7%	25.0%
	5	Recuento	2	0	0	6	14	22
		% del total	3.8%	0.0%	0.0%	11.5%	26.9%	42.3%
	6	Recuento	0	0	0	2	0	2
		% del total	0.0%	0.0%	0.0%	3.8%	0.0%	3.8%
Total	Recuento	7	2	3	16	24	52	
	% del total	13.5%	3.8%	5.8%	30.8%	46.2%	100.0%	

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	.312	.097	3.824	.000
N de casos válidos		52			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 12. Concordancia interobservador en el reporte BI-RADS en mastografía inicial y el observador 2, de lo casos de cancer de mama triple receptor negativo registrados en el Centro Estatal de Atención Oncologica del Estado de Michoacan, de enero de 2010 a junio de 2015.

La concordancia entre el observador 1 y el observador 2 obtuvo un índice kappa de 0.380 con un valor de $p = 0.000$, lo cual demuestra que demuestra un bajo grado de concordancia ($p=0.000$). Ver tabla 13.

Tabla de contingencia BIRADSOBS1 * BIRADSOBS2

		BIRADSOBS2					Total	
		0	2	3	4	5		
BIRADSOBS1	0	Recuento	5	0	2	5	4	16
		% del total	9.6%	0.0%	3.8%	9.6%	7.7%	30.8%
	2	Recuento	1	2	1	0	0	4
		% del total	1.9%	3.8%	1.9%	0.0%	0.0%	7.7%
	4	Recuento	0	0	0	8	6	14
		% del total	0.0%	0.0%	0.0%	15.4%	11.5%	26.9%
	5	Recuento	1	0	0	3	14	18
		% del total	1.9%	0.0%	0.0%	5.8%	26.9%	34.6%
	Total	Recuento	7	2	3	16	24	52
		% del total	13.5%	3.8%	5.8%	30.8%	46.2%	100.0%

Medidas simétricas

		Valor	Error tít. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	.380	.092	4.682	.000
N de casos válidos		52			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 13. Concordancia interobservador en el reporte BI-RADS entre el observador 1 y el observador 2, de lo casos de cancer de mama triple receptor negativo registrados en el Centro Estatal de Atención Oncologica del Estado de Michoacan, de enero de 2010 a junio de 2015.

El mayor grado de variabilidad se observó entre la categoría BI-RADS 0, BI-RADS 4 y BI-RADS 5.

DISCUSION.

Se ha observado un incremento del 1.22% en la frecuencia del cáncer de mama triple receptor negativo en estos últimos 5 años, sin modificaciones significativas en cuanto a la edad de presentación, siendo lo más frecuente en pacientes menores de 55 años (70%), siendo más frecuente en el rango de los 51 a 55 años, seguido del rango de los 36 a 40 años, lo que implica que algunas pacientes no cuenten con estudios de imagen de escrutinio para la comparación al momento del diagnóstico.

En cuanto al tiempo de evolución se observó que el 86.5% de los casos mostraron un dato clínico inicial en el periodo de un mes a un año, por lo que el cáncer de mama triple receptor negativo podría ser considerado como de intervalo. La manifestación clínica inicial fue la masa palpable en el 89%, lo cual coincide con lo reportado en la literatura, sin embargo, la masa palpable asociada a dolor se presentó en el 31.4%, por lo que este subtipo podría confundirse clínicamente con patología benigna inflamatoria o infecciosa, además de que en la imagen mastográfica pueden mostrarse lesiones sin características típicamente malignas.

La imagen de mastografía mostro en la mayoría de los casos lesiones tipo masa o nódulo (69.23%) de morfología irregular y bordes espículados (41.67%), seguidos de lesiones tipo nódulo de morfología redonda o lobulada (22.22%), con bordes mal definidos (36.11%). La mayoría de las lesiones mostraron alta densidad

(52.78%) o fueron isodensas(47.2%), sin embargo, esta diferencia en la densidad no es muy significativa.

El 11.54% de los casos se presentaron como asimetrías focales, las cuales en la imagen mastográfica, pueden ser categorizadas como BI-RADS 0, 3 o 2 dependiendo de las características y si se cuenta o no con estudios previos para su comparación.

La distorsión de la arquitectura en forma aislada se mostró en el 7.69% y las calcificaciones en 3.85%, de estas últimas una se describió como típicamente benignas por ser bilaterales y de distribución difusa, visualizándose en estudios previos.

El 40.38% de los estudios mastográficos mostro múltiples hallazgos, predominando la masa con calcificaciones, sin embargo en 5 de 7 casos las calcificaciones fueron de sospecha intermedia, las cuales pueden ser categorizadas como BI-RADS 4.

En cuanto al tamaño de la lesión fue de 47.94 mm, lo cual es parecido a lo reportado en la literatura, pero se tendrá que tomar en cuenta que se presentó una moda de 20 mm para los casos analizados. El tamaño máximo descrito fue de 150mm.

A diferencia de otros subtipos de cáncer de mama, la mayor afectación se presentó en la mama izquierda (59.62%) hacia el cuadrante superior externo (46.15%). Seguido de la mama derecha en el mismo cuadrante.

Los estudios de mastografía inicial categorizaron a 6 casos como BI-RADS 2 y 3, lo cual corresponde con un 11.54%, lo cual es menor a lo reportado en la literatura.

En nuestro estudio 4 casos fueron reportados con multicentricidad (2.88%) y solamente uno con datos de multifocalidad y multicentricidad (0.72%).

El estadio clínico más común al momento del diagnóstico fue el III, sin embargo el gráfico demuestra que la mayor concentración de los casos corresponde a las categorías IIA, IIB, IIIA y IIIB. Al momento del diagnóstico 7 casos mostraron metástasis a distancia lo cual corresponde al 5%, discretamente mayor a lo reportado en la literatura, siendo los sitios comunes de afectación al hígado y al sistema nervioso central.

El subtipo histológico más común fue el carcinoma ductal infiltrante (CDI) con un 92.47% asociado a componente in situ en 6.47%, lo que coincide con el hallazgo de microcalcificaciones en las imágenes mastográficas, las cuales pueden ser asociarse a componente in situ. Se demostró asociación entre el subtipo histológico ductal infiltrante con la lesión mastográfica tipo masa con una p significativa $p=0.007$ y con la presencia de calcificaciones con un valor de

$p=0.001$. La asimetría y la distorsión de la arquitectura para el cáncer de mama triple receptor negativo, no mostraron asociación.

Se encontró pobre concordancia entre el reporte mastográfico inicial y el observador 1 debido a la categoría 0, sin embargo esta variación podría elevar el número de BI-RADS 4 y 5 en el estudio de ultrasonido adicional, tomando en cuenta que la sensibilidad y especificidad del ultrasonido para detectar lesiones malignas en el cáncer de mama triple receptor negativo es mayor en comparación con la imagen de mastografía. El observador 1 no reportó estudios como categorías 3, sino que las reubicó en las categorías 0, 4 y 2.

Entre la mastografía inicial y el observador 2, la mayor variación se presentó en las categorías 4 y 5, ya que el segundo observador categorizó un mayor número de imágenes como BI-RADS 4 y 5, sin embargo no hubo modificaciones en la categoría 2 y solo hubo una variación por un caso en la categoría 3, reclasificándola como BI-RADS 5.

La concordancia entre el observador 1 y el observador 2 fue baja, causada por la categoría 0. Lo anterior muestra que la lectura de los estudios mastográficos depende del observador. La categorización por el BI-RADS mastográfico puede aumentar la variabilidad interobservador principalmente por la categoría 0, en la cual el observador puede solicitar el apoyo de estudios adicionales. Cabe mencionar que una de las limitantes del estudio fue que no define el tipo de patrón

mastográfico, por lo que, no se informa cuantas imágenes mostraron mamas densas.

El realizar estudios complementarios a estas pacientes elevaría el costo, sin embargo, puede ser de utilidad para realizar una mejor caracterización de las lesiones y para la realización de biopsias dirigidas, lo cual puede contribuir a un diagnóstico preciso en menor tiempo, ya que eliminaríamos la categorización 0 y 3 principalmente. Lo anterior también demuestra, que la interpretación de los estudios mastográficos depende del observador y su experiencia, pese a que el sistema BIRADS está diseñado para estandarizar los criterios entre médicos radiólogos, aunado a que los observadores no contaron con datos clínicos.

Los estudios de mastografía inicial fueron realizados por varios médicos radiólogos del estado y se compararon con dos observadores, uno de los cuales cuenta con mayor experiencia en la lectura de estudios de mastografía, lo cual influyó en la discordancia y limita la objetividad del estudio.

Dentro de las limitantes del estudio debemos considerar que el estudio de mastografía inicial, pudo estar influenciado por algún tipo de revisión ecográfica adicional por parte del médico radiólogo, sin que este pueda haberlo documentado en el reporte mastográfico.

En el caso de la categorización mastográfica 0 no se describieron los hallazgos encontrados en el ultrasonido adicional, así como las características de las lesiones.

El análisis de las imágenes estuvo influenciado por el procesamiento de imágenes ahora soportado vía electrónica, por lo que la calidad y el análisis de las imágenes pudo ser afectado por la habilidad para el manejo del programa y sus herramientas, en específico para la categorización de bordes, presencia de calcificaciones y análisis de asimetrías.

CONCLUSIONES

- Se lograron analizar todos los objetivos. Encontrando asociación entre la lesión mastográfica tipo masa con el subtipo carcinoma ductal infiltrante ($p=0.007$), así como con la presencia de calcificaciones con una $p=0.001$.
- La frecuencia del cáncer de mama triple receptor negativo mostro un discreto incremento en los últimos 5 años, sin embargo se encuentran dentro de lo reportado en la literatura de 10 al 15% ^{3,4}.
- El 70% de las pacientes fueron menores de 55 años, de las cuales el 20.5% corresponden a menores de 40 años.
- La manifestación clínica inicial más común fue masa palpable, de rápido crecimiento, con un tiempo de evolución en periodos de 6 meses a un año. Puede estar asociada a dolor en un 31.4%.
- La principal manifestación mastográfica fue la masa de morfología irregular y bordes espiculados (incluyendo aquellos casos con una sola espícula)

con un 69.23%, se encontró masas con calcificaciones en un 13.46%. Mayor a lo reportado en INCAN por el Dr. Hernandez⁴.

- El tamaño de la lesión fue en promedio 47.94 mm, con una moda de 20 mm.
- La mama izquierda mostro un discreto predominio en afectación (59.62%), siendo el cuadrante superior externo el más común (46.38%).
- En nuestro estudio 4 casos fueron reportados con multicentricidad (2.88%) y solamente uno con datos de multifocalidad y multicentricidad (0.72%).
- El BI-RADS mastográfico inicial fue reportado como categoría 5 en 44.23%, categoría 6 en 3.85% y 4 en el 25%, la categoría 0 se reporto en el 15.38%. El 11.54% no mostraron características malignas, lo que es similar a lo reportado por Dogan B y cols.¹² y menor a lo reportado por Boisserie-Lacroix.^{14,15}
- El estadio clínico II y III fueron los más comunes con un 41% y un 41.72% a diferencia de lo reportado en la literatura. El estadio clínico IV mostro un 5%, discretamente mayor con respecto a otros tipos de cáncer^{4,6,20} y afectaron principalmente a hígado y sistema nervioso central, sin embargo fue menor a lo reportado en INCAN el cual menciona un 28% de metástasis a distancia con predilección a nivel pulmonar y en segundo lugar a sistema nervioso central.
- En cuanto al subtipo histológico el más común fue el carcinoma ductal infiltrante con un 92.47%, discretamente mayor a lo reportado por Hernández.⁴ pero similar a lo reportado a nivel internacional.¹²

- Se observó una asociación entre el subtipo histológico ductal infiltrante y la lesión tipo masa para este tipo de carcinoma.
- La concordancia interobservadores con la mastografía inicial es baja o no concordante, esto debido a la categoría BIRADS 0 , en la que el médico Radiólogo recomienda complementar el estudio mediante ultrasonido o imagen de resonancia magnética, la segunda no se efectúa de forma habitual en nuestro medio por el elevado costo y falta de antenas adecuadas para el equipo.

RECOMENDACIONES.

El cáncer de mama triple receptor negativo en nuestra población se presentó con mayor frecuencia en mujeres menores de 55 años, con crecimiento en un intervalo de tiempo menor a un año, como masas palpables en su mayoría, las cuales pueden estar asociadas a dolor, por lo que se sugiere contar con esta información clínica al realizar el estudio inicial de mastografía, ya que con esta medida podríamos detectar un mayor número de casos positivos.

Debemos tomar en cuenta que este subtipo de cáncer muestra mayor afectación ganglionar al momento del diagnóstico, por lo que los estudios de imagen y las manifestaciones clínicas pueden apoyar a la detección temprana.

El análisis de la imagen mastográfica depende del observador, lo cual podría modificar si el médico radiólogo cuenta con información adicional y con el apoyo de estudios complementarios.

En el 11.54% de los casos no se encontraron hallazgos mastográficos de malignidad en el estudio inicial, sin embargo se podría disminuir este valor si el médico especialista o el médico tratante sugiere estudios complementarios, tomando en cuenta los datos clínicos.

Solamente el 3.6% de los casos mostro datos de multifocalidad y multicentricidad, por lo que, si el diagnóstico y análisis de la lesión inicial, fuera realizado por medio de ultrasonido, tendríamos que valorar el complemento mastográfico para este tipo de lesiones y su utilidad previo al tratamiento quirúrgico y/o neoadyuvante.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.-INEGI (2013) Estadísticas a propósito del Día Mundial contra el cáncer 2013.
<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadísticas/2013/mama0.pdf>
- 2.- INEGI (2014) Estadística de mortalidad. Consulta de datos.
<http://inegi.org.mx/sistemas/olap/proyectos/bd/consultaasp?pp=11094&c=15273&s=est&cl=4>.
- 3.- Quirós JL, Jiménez Y, Jiménez E, Monge M, Salazar L. Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria: incidencia y características clínico-patológicas. Act méd costarric 2010 abril-junio; 52(2)90-95.
- 4.- Hernández J. Cáncer de mama triple negativo. Experiencia en pacientes del INCAN (Tesis doctoral) México D.F.: Instituto Nacional de Cancerología, UNAM.2014.
- 5.- Perez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cirugía y Cirujanos. 2015;83(3):193-198.
- 6.- Olaya–Guzmán EJ. Cáncer de mama triple negativo, estado actual. Rev Esp MEd Quir- 2010;15(4):228-236.

- 7.-Chu QD, Henderson AE, Ampil F, Li BD. Outcome for Patients with Triple Negative Breast Cancer is not dependent on Race/Ethnicity. *Int J Breast Cancer* 2012;764570.
- 8.-Anderson K, Thompson A, Wertheim B, Martin L, Komenaka I, Bondy M, et al. Family history of breast and ovarian cancer and triple negative subtype in Hispanic/Latina women. *SpringerPlus* 2014. 3: 727; 1-9.
9. -Roca A, Jiménez S, Delgado AB, Quintana V, Grifol E. Abordaje en el cribado de cáncer mamario en grupos poblacionales de riesgo elevado. *Radiología*. 2012; 54(6):490-502.
- 10.- Li B, Zhao X, Dai Z, Cheng W. Associations between mammography and ultrasound imaging features and molecular characteristics of triple –negative breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(8):3555-3559.
- 11.- Lee S, Jain P, Jethwa S, Tripathy D, Yamashita M. Radiologists Role in breast cancer staging: Providing Key Information for Clinicians. *Radiographics* 2014. 34(2)330-343.
- 12.- Dogan b, Gonzalez-Angulo A, Gilcrease M, Dryden M, Yang W. Multimodality Imaging of Triple Receptor-Negative Tumors With Mammography, Ultrasound, and MRI. *AJR* 2010; 194; 1160-1166.
- 13.- Pavón CM, Villaseñor Y , Cruz RA, Aguilar LO, Perez MP, Perez I. Nodulos caracterización y categorización. *Gaceta Mexicana de Oncología*. Julio-agosto 2012; 11(4):260-267.

- 14.- Boisserie-Lacroix M, Mac Grogan G, Debled M, Ferron S, Asad Syed M, Brouste V, et al. Radiological features of triple –negative breast cancers (73 cases). *Diagnostic and interventional imaging* 2012, 93; 183-190.
- 15.- Boisserie-Lacroix, MacGrogan G, Debled M, Ferron S, Asad-Syed M, McKelvie-Sebileau P, et al. Triple-Negative Breast Cancers: Associations Between Imaging and Pathological Findings for Triple-Negative Tumors Compared With Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Breast Cancers. *Oncologist*.2013;18(7):802–811.
- 16.- Sentís M, Tortajada L. Características de imagen del carcinoma triple negativo. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2012; 25(1):22-31.
- 17.-Çelebi F, Pilanci KN, Ordu Ç, Ağacayak F, Alço G, İlgün S, et al. The role of ultrasonographic findings to predict molecular subtype, histologic grade, and hormone receptor status of breast cancer. *Diagn Interv Radiol*. Sept 2015. 10.
- 18.-Takayoshi U, Masako K, Yuen S. Triple-Negative Breast Cancer: Correlation between MR imaging and Pathologic Findings. *Radiology* 2009. 250(3)638-647.
- 19.- National Institutes of Health/National Cancer Institute. Can dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) predict tumor recurrence and lymph node status in patients with breast cancer? *Annals of Oncology* 2008. 19(4) 822-824.
- 20.- Ecanow J, Abe H, Neuwstead G, Ecanow D, Jeske J. Axillary Staging of Breast Cancer: What the radiologist should Know. *Radiographics* 2013. 33; 1589-1612.

21.- Neal C, Daly C, Nees A, Helvie M. Can preoperative Axillary US Help Exclude N2 and N3 Metastatic Breast Cancer?. Radiology 2010. 257(2); 335-341.

22.- Jacobs M, Ouwerkerk R, Wolff A, Gabrielson E, Warzecha H, Jeter S, et al. Monitorind of neoadjuvant chemotherapy using multiparametric, ²³Na sodium MR, and multimodality (PET/CT/MRI) imaging in locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011. 128(1);119-126.

23.- Carey K, Winer E, Ford J, Dent R, Silver D, Sledge G, et al. PARP Inhibition: "Targeted" Therapy for Triple Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res 2010 October 1. 16(19);4702-4710.

24.- Ancers CK, Winer EP, Ford JM, Dent R, Silver DP, Sledge GW, et al. PARP inhibition: "Targeted" Therapy for Triple Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res 2010 October 1; 16(19): 4702-4710.

25.- Páez M, Salas E, Ojeda JA, Lomelí JA, Cantón A, Ochoa R. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con cáncer de mama e histología triple negativo. Cir Gen. 2014; 36(1):20-27.

CUADRANTE:

Superior externo ___ Superior interno ___ Inferior interno ___ Inferior externo ___
 Retroareolar _____

Multifocalidad: SI NO

Multicentricidad: SI NO

BI-RADS MASTOGRAFICO:

0 1 2 3 4 5 6

ESTADIO CLÍNICO INICIAL

Estadio 0 _____

Estadio IA _____

Estadio IB _____

Estadio IIA _____

Estadio IIB _____

Estadio IIIA _____

Estadio IIB _____

Estadio IIIC _____

Estadio IV _____

Table 1: AJCC TNM Staging System for Breast Cancer (7th Edition)

Stage	Descriptor		
	Tumor	Node	Metastasis
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
IIA	T0	N1†	M0
	T1*	N1†	M0
IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
IIIB	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIC	Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1

Source.—Reference 2.
 *Includes T1mi (microinvasion).
 †T0 and T1 tumors with nodal micrometastases only are excluded from stage IIA and are classified as stage IB disease.

SUBTIPO HISTOPATOLOGICO:

1. Carcinoma ductal infiltrante _____
2. Carcinoma lobulillar _____
3. Carcinoma tubular _____
4. Carcinoma mucinoso _____
5. Carcinoma medular _____
6. Carcinoma papilar _____
7. Carcinoma metaplásico _____
8. Carcinoma inflamatorio _____
9. Otro: _____

Especificar: _____

ANEXO 2. Autorización de protocolo por el Comité de Ética e Investigación.



SECRETARIA DE SALUD
M I C H O C A N
HOSPITAL GENERAL "DR.
MIGUEL SILVA"
ISIDRO HUARTE ESQ.
SAMUEL RAMOS
MORELIA, MICH.
C.P. 58000

DEPENDENCIA: HOSPITAL GENERAL
DR. MIGUEL SILVA
DEPARTAMENTO: ENSEÑANZA E
INVESTIGACION
NÚMERO DE OFICIO: 5009/134/16
EXPEDIENTE:

ASUNTO: Se informa sobre autorización proyecto de investigación

Morelia, Michoacán, 17 de febrero del 2016.

DRA. MARÍA LILIANA MORENO LÓPEZ
PRESENTE.


Por este conducto informo a Usted, que los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva", **revisaron y aprobaron** su proyecto de investigación titulado:

CARACTERISTICAS MASTOGRAFICAS DEL CANCER DE MAMA TRIPLE RECEPTOR NEGATIVO.

No omito mencionar a Usted que deberá presentar resultados a estos comités para su revisión y aprobación previa a la impresión de su tesis.

Sin más por el momento, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DRA. MARÍA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO
SECRETARIA TÉCNICA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN.



SHR*JMVE*MTSTZ*sev.