

Revista Mexicana de Mastología

EDITOR EN JEFE

Horacio Astudillo de la Vega
Laboratorio de Investigación Traslacional
y Terapia Celular Hospital de Oncología
Centro Médico Siglo XXI, IMSS

CO-EDITOR EN JEFE

Dr. Jesús Miguel Lázaro
Departamento de Oncología
Centro Médico ABC

CONSEJO EDITORIAL

Ginecología Oncológica

David Cantú de León

Departamento Ginecología-oncológica
Instituto Nacional de Cancerología

Cirugía Oncológica

Juan Enrique Bargalló Rocha

Departamento de Tumores mamarios
Instituto Nacional de Cancerología

Radio-Oncológica

Christian Haydeé Flores Balcazar

Departamento de Radio-oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición "Salvador Zubirán"

Oncología Médica

Fernando Lara

Departamento de Oncología
Instituto Nacional de Cancerología

Oncología Médica

Cynthia Villareal Garza

Departamento de Oncología
Instituto Nacional de Cancerología

Oncología Médica

Mariana Chavez McGregor

Department of Health Services
Research
MD Anderson Cancer Center, USA

Patología Oncológica

Isabel Alvarado Cabrero

Departamento de Patología
Hospital de Oncología CMN SXXI,
IMSS

Genética Oncológica

Talia Wegman Ostrosky

Departamento de Cáncer Hereditario
Instituto Nacional de Cancerología

Oncología Médica

Jaime De la Garza Salazar

Departamento de Oncología
Instituto Nacional de Cancerología

COMITÉ EDITORIAL

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Isabelle Aloï-Timeus

Fundación Salvati, AC

David Muñoz

Instituto Nacional de Cancerología

Paula Anel Cabrera Galeana

Instituto Nacional de Cancerología

Patricia Cortes Esteban

*Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
ISSSTE*

Francisco Gutiérrez Delgado

CEPREC-Oaxaca

Cesar López Camarillo

UACM-Genómicas

Erika Ruiz García

Instituto Nacional de Cancerología

Raquel Gerson Cwilich

Centro Médico ABC

Yanin Chavarri

Instituto Nacional de Nutrición SZ

Enrique Soto Pérez DeCelis

Instituto Nacional de Nutrición SZ

Alberto Alvarado Miranda

Instituto Nacional de Cancerología

Claudia Arce Salinas

Instituto Nacional de Cancerología

José Ali Flores

Nanopharmacia Diagnóstica

Víctor Manuel Pérez Sánchez

Instituto Nacional de Cancerología

María Teresa Ramírez Ugalde

Instituto Nacional de Cancerología

Carlos Daniel Robles Vidal

Instituto Nacional de Cancerología

Carlos Sanchez Basurto

Centro de Estudios Mastológicos

Rosa María Alvarez

Instituto Nacional de Cancerología

Abelardo Meneses García

Instituto Nacional de Cancerología

Silvia Vidal Millán

Instituto Nacional de Cancerología

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Ricardo Álvarez

University of Texas MD Anderson Cancer Center

Vicente Valero

University of Texas MD Anderson Cancer Center

Fraser W. Symmans

University of Texas MD Anderson Cancer Center

Fabrice André

Institut Gustave Roussy, France

Susanne Klimber

University of Arkansas for Medical Sciences

Jhony De la Cruz

Universidad Ricardo Palma, Peru

Henry Gomez

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Peru

Yrma Martinez de Serrano

Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Oscar Avendaño

Hospital General San Juan de Dios, Guatemala

Maia Dzhugashvili

Institut Gustave Roussy, France

Mary L. (Nora) Disis

University of Washington

Sandra Franco

Centro de Oncología de la Clínica del Country, Colombia

Ana Lluck

Hospital Clínico Universidad de Valencia

Guiseppe Curigliano

European Institute of Oncology, Italia

Massimo Rugge

Istituto Oncologico del Veneto, Italia

Eduardo Cazap

Sociedad Latinoamericana y del Caribe de Oncología Médica

Mauricio Magallanes

Brasil

REVISOR TÉCNICO EDITORIAL

Alfonso Jair Rangel Becerril

Nanopharmacia Diagnóstica

Revista Mexicana de Mastología, es el órgano oficial de la Asociación Mexicana de Mastología, A.C. Publicación trimestral.

Toda correspondencia deberá ser dirigida al Editor, Dr. Horacio Astudillo de la Vega a las oficinas administrativas de Revista Mexicana de Mastología: calle Amsterdam, 124, Despacho 102, Col. Hipódromo Condesa, 06170 Ciudad de México.

Revista Mexicana de Mastología está registrada en bibliotecas e índices electrónicos: LATINDEX, Sistema Regional de Información en Línea para Científicos de América Latina, el Caribe, España y Portugal, Biblioteca del Instituto de Biotecnología de la UNAM y Google Académico.

Reserva de Derechos de Uso Exclusivo No 04-2014-031413213400-102. ISSN 1870-2821 otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación de México



PERMANER
www.permanyer.com

© 2019 Revista Mexicana de Mastología

Calle Amsterdam, 124, Despacho 102, Col. Hipódromo Condesa, 06170 Ciudad de México

© 2019 de la presente edición P. Permanyer

Temístocles, 315

Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo – 11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183 – mexico@permnyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel
totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISSN: 1870-2821

Ref.: 3118AX164

Revista Mexicana de Mastología no es responsable de la información y opiniones de los autores. Todo el material científico publicado la revista queda protegido por derechos de autor.

Reproducciones con fines comerciales:

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo para fines comerciales.

Revista Mexicana de Mastología

Revista Mexicana de Mastología, es el órgano oficial de la Asociación Mexicana de Mastología, A.C. ~~Publicación trimestral.~~

Vol. 8 • Núm. 1 • Abril-Junio 2019

www.revistamastologia.com

Contenido

Artículos originales

- Cáncer de mama triple negativo y su relación con la obesidad** 5
Erick A. González-García-Rojas, Blanca Murillo-Ortiz, Mario Murguía-Pérez, David Suárez-García y Sandra Martínez-Garza
- Concordancia entre reporte BIRADS por radiología intervencionista y diagnóstico histopatológico en pacientes con biopsia de mama** 11
Rosa K. Ponce-Partida, Blanca O. Murillo-Ortiz, Talía M. Rivera-Villanueva y Mario Murguía-Pérez
- Diagnóstico de cáncer de mama mediante mamografía por electroimpedancia computarizada MEIK** 20
Blanca Murillo-Ortiz, Allyson Rodríguez-Penin, Abraham Hernández-Ramírez, Talía Rivera-Villanueva, Alma E. Moran-Gonzalez, Sandra Martínez-Garza, David Suárez-García, Mario Pérez-Murguía y Rosario Romero-Coripuna
- Longitud de los telómeros y obesidad en mujeres con cáncer de mama** 29
Blanca Murillo-Ortiz, Sandra Martínez-Garza, David Suárez-García, Francisco García-Regalado y Benjamin Aboytes-Rios

Revista Mexicana de Mastología

Revista Mexicana de Mastología, is the official organ of the Asociación Mexicana de Mastología, A.C.

Vol. 8 • No. 1 • April-June 2019

www.revistamastologia.com

Content

Original articles

- Breast cancer triple negative and its relation with Obesity** 5
Erick A. González-García-Rojas, Blanca Murillo-Ortiz, Mario Murguía-Pérez, David Suárez-García and Sandra Martínez-Garza
- Diagnostic Concordance among BIRADS report by interventional radiology and histopathological diagnosis in patients with breast biopsy** 11
Rosa K. Ponce-Partida, Blanca O. Murillo-Ortiz, Talía M. Rivera-Villanueva and Mario Murguía-Pérez
- Diagnosis of breast cancer by electrical impedance mammography MEIK** 20
Blanca Murillo-Ortiz, Allyson Rodríguez-Penin, Abraham Hernández-Ramírez, Talía Rivera-Villanueva, Alma E. Moran-Gonzalez, Sandra Martínez-Garza, David Suárez-García, Mario Pérez-Murguía and Rosario Romero-Coripuna
- Length of Telomeres and Obesity in Women with Breast Cancer** 29
Blanca Murillo-Ortiz, Sandra Martínez-Garza, David Suárez-García, Francisco García-Regalado and Benjamin Aboytes-Rios

Cáncer de mama triple negativo y su relación con la obesidad

Breast cancer triple negative and its relation with Obesity

Erick A. González-García-Rojas¹, Blanca Murillo-Ortiz^{1*}, Mario Murguía-Pérez², David Suárez-García³ y Sandra Martínez-Garza¹

¹Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica; ²Departamento de Patología; ³Departamento de Oncología Médica. Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México

Resumen

Introducción: Se propone que la relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar cáncer de mama hormonal en las mujeres posmenopáusicas se debe al mecanismo de la conversión hormonal de las grasas periféricas a estrógeno por la enzima aromatasa. En contraste, como los cánceres triple negativos no tienen dependencia hormonal, su relación con el sobrepeso está en discusión. **Objetivo:** Conocer la presencia de obesidad en las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama con estado triple negativo. **Métodos:** Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo, observacional, donde se incluyeron 70 pacientes del sexo femenino con diagnóstico de carcinoma mamario, que acudieron a la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío del Instituto Mexicano del Seguro Social en el período comprendido entre enero de 2017 y junio de 2018. El estado triple negativo, tipo histológico y grado tumoral fue extraído del reporte de patología, y los datos clínicos se obtuvieron de la base de datos del Servicio de Oncología. **Resultados:** En nuestro estudio, la edad promedio fue de 52.32 ± 10.94 años, el grupo etario más frecuente fue entre los 61 y 73 años. El tamaño tumoral predominante fue entre 2 y 5 cm (48% de las pacientes). La mediana del índice de masa corporal fue de 29.08 ± 3.85 , el 40% tenían sobrepeso y el 39.9% obesidad. El 33.3% obesidad de grado I, el 6.6% obesidad de grado II y el 20% tenían un peso normal. El 44% se diagnosticó en etapa II B y el 50% en etapa III A. La estirpe histopatológica más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (58% de los casos), y en el 54% con un grado intermedio de malignidad. **Conclusiones:** El presente estudio mostró que el 80% de las pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario con estado de los receptores triple negativo presentan sobrepeso y obesidad.

Palabras clave: Cáncer de mama. Triple negativo. Obesidad. IMC.

Abstract

Introduction: It is proposed that the relationship between obesity and the risk of developing hormonal breast cancer in postmenopausal women is due to the mechanism of hormonal conversion of peripheral fats to estrogen by the aromatase enzyme. In contrast, as triple-negative cancers do not have hormone dependence, their relationship with overweight is under discussion. **Objective:** To know the presence of Obesity in women diagnosed with breast cancer with triple negative status. **Methods:** A retrospective, observational longitudinal study was carried out, which included 70 female patients diagnosed

Correspondencia:

*Blanca Murillo-Ortiz
E-mail: bomo907@hotmail.com

Fecha de recepción: 18-11-2018
Fecha de aceptación: 18-12-2018
DOI: 10.24875/RMM.M19000001

Disponible en internet: 00-00-2000
Rev Mex Mastol. 2019;9(1):5-10
www.revistamastologia.com

1870-2821 © 2018 Asociación Mexicana de Mastología, A.C. Published by Permanyer México SA de CV. This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

with mammary carcinoma, who attended Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío of the Instituto Mexicano del Seguro Social in the period between January 2017 and June 2018. triple negative state, histological type and tumor grade was extracted from the pathology report and the clinical data were obtained from the Oncology Service database. **Results:** In our study, the average age was 52.32 ± 10.94 years, the most frequent age group was between 61-73 years. The predominant tumor size was between 2-5 cm in 48% of the patients. The median BMI was 29.08 ± 3.85 , 40% were overweight and 39.9% Obesity. 33.3% Obesity grade I, 6.6% Obesity grade II and 20% with normal weight. 44% were diagnosed in stage II B, 50% in stage III A. The most frequent histopathological strain was infiltrating ductal carcinoma in 58% of the cases and 54% with intermediate degree of malignancy. **Conclusions:** The present study showed that 80% of the patients with a diagnosis of mammary carcinoma with triple negative receptor status are overweight and obese.

Key words: Breast cancer. Triple negative. Obesity. BMI.

Introducción

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una entidad que recientemente se ha investigado con mayor interés debido a su complejidad y a los resultados terapéuticos discordantes con los descritos para otros tipos de cáncer de mama. Parece no haber aún un consenso en relación con la apropiada definición del término «triple negativo». Una de las definiciones más apropiadas, quizás, es la señalada por Oakman, et al. Define el CMTN como «un estado inmunohistoquímico para cánceres con biología y conducta clínica heterogénea»¹.

El CMTN es un concepto dentro de la oncología que nace después que se reconocieran los diferentes perfiles genéticos del cáncer de mama. Después de la identificación del subtipo basal del cáncer de mama, denominado así porque su perfil de expresión genético es similar al de las células basales, se observó, durante la evaluación con paneles de inmunohistoquímica, que un grupo de ellos, además, se caracterizaba por la ausencia de expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), y representa del 15 al 20% de todos los cánceres de mama^{1,2}.

La conducta biológica del CMTN suele ser más agresiva y con una mayor tendencia a presentar metástasis a distancia, comparado con los otros subtipos de cáncer de mama, y predominan las metástasis viscerales (hígado, pulmón y sistema nervioso central), asimismo, tiene un curso clínico más agresivo, con recurrencias tempranas y con mayor riesgo de muerte, con respecto a los tumores dependientes de hormonas.

El CMTN tiene menos probabilidades de ser diagnosticado por mamografía o ultrasonido, posiblemente por su rápido crecimiento y la diferencia en la densidad del tumor².

El diagnóstico, manejo y seguimiento del CMTN es un reto para el oncólogo clínico, porque a pesar de las altas tasas de respuesta a la quimioterapia, estas no

son prolongadas, los resultados iniciales favorables son cortos debido a los mecanismos de resistencia que se desarrollan en forma precoz, y es esta la paradoja del CMTN. Estos tumores no responden a la terapia endocrina y no existe terapia diana eficaz disponible. Es, por ello, que las investigaciones sobre esta neoplasia están principalmente orientadas a la búsqueda de biomarcadores terapéuticos, con resultados limitados hasta la actualidad.

El resultado del tratamiento está vinculado a la heterogeneidad del CMTN. Respecto a esta heterogeneidad, el análisis molecular de los perfiles del RNA mensajero de este subtipo de cáncer de mama ha permitido clasificarlo en los siguientes subtipos: HER2-enriquecido, luminal A, luminal B, un grupo con expresión baja de claudina (*low-claudin*) y tumores con expresión tipo normal (*normal-like*). Sin embargo, esta no es la única clasificación disponible, en 2011, Lehman, et al. propusieron, basándose en estudios con microarreglos, que el CMTN puede clasificarse en siete subtipos diferentes, los cuales difieren en su comportamiento clínico, sensibilidad a la quimioterapia y supervivencia³.

Epidemiología y factores de riesgo

Existe una relación muy importante con la ascendencia racial. Representa aproximadamente el 21% de todos los cánceres de mama en la población afroamericana y el 15% de todos los cánceres de mama en las naciones de origen anglosajón. En la población latina también se ha descrito una alta incidencia de este tipo de cáncer, con una frecuencia del 21,3% en Perú, el 24,6% en Venezuela, el 23,1% en México y el 27% en Brasil⁴. Se han observado, además, tasas más altas de CMTN en mujeres jóvenes, que podrían estar asociados con una mayor probabilidad de mutación en el gen BRCA1. Asimismo, se ha descrito una mayor incidencia de CMTN en mujeres de grupos socioeconómicos bajos⁵.

Históricamente, la relación entre la obesidad y el cáncer de mama hormonal está claramente establecida. Se propone que la relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar cáncer de mama hormonal en las mujeres posmenopáusicas se debe al mecanismo de la conversión hormonal de las grasas periféricas a estrógeno por la enzima aromatasa. En contraste, como los cánceres triple negativos no tienen dependencia hormonal, su relación con el sobrepeso está en discusión⁶. En 2013, Pieboron y Frankenfeld realizaron una revisión sistemática, en la que se incluyeron 11 estudios, que incluían más de 24,000 pacientes con cáncer de mama. Encontraron que las mujeres premenopáusicas y obesas tienen 1.4 veces el riesgo de enfermar de un CMTN. Los autores sugieren que esto tiene implicancia desde el punto de vista de tamizaje, ya que las mujeres con un mayor índice de masa corporal (IMC) deberían tener un seguimiento más frecuente⁷.

Desde el punto de vista epidemiológico, los factores de riesgo para este tipo de cáncer no están bien precisados, lo que impide estrategias de intervención claras. El embarazo temprano ha sido reconocido como un factor protector contra el cáncer de mama. Contradictoriamente, en el CMTN, la gestación parece ser un factor de riesgo importante. En 2011, Phipps, et al. encontraron que las mujeres con un mayor número de hijos (tres o más partos) tenían 1.4 veces el riesgo de desarrollar un CMTN; sin embargo, estas mujeres multíparas (tres o más partos) tenían el 22% menos riesgo de desarrollar tumores hormonales⁸.

Una confusión muy frecuente es asignar el término triple negativo a los tumores de tipo basal o viceversa. Solo el 77% de los cánceres de tipo basal son triple negativos, mientras que son tumores de tipo basal el 71 a 91% de los tumores triple negativos. El análisis molecular ha mostrado una importante heterogeneidad en el grupo triple negativo. Se ha señalado que el subgrupo más frecuente es el tipo basal (*basal-like*), en el cual se concentran el 49% de los casos, se caracteriza por la expresión de un gran número de genes de proliferación y por ser genómicamente inestable. El segundo subgrupo más común es el de baja expresión de claudina (*low-claudin*), en el que se concentran el 30% de los casos, se caracteriza por la baja expresión de genes de proliferación y es genéticamente más estable. Otros subgrupos menos frecuentes son los HER2 enriquecido, luminal A, luminal B y *normal-like*, en los cuales se concentran el 9, 5, 6 y 1% de los casos, respectivamente⁹.

Pese a la discordancia obtenida entre los métodos moleculares y la inmunohistoquímica, lo cierto es que rutinariamente la inmunohistoquímica es la que cumple

una función fundamental en el día a día, y de la que dependen las estrategias de tratamiento, además de las características clínicas del tumor. Comúnmente, el CMTN está caracterizado por la ausencia de expresión de receptores de estrógenos y progesterona; no obstante, el punto de corte para definir un tumor como positivo o negativo puede variar, y algunos investigadores consideran que un tumor con una expresión de receptores hormonales menor del 10% es negativo. Estos puntos de corte (entre 1 y 10%) permiten destacar a un subgrupo de CMTN, denominado *borderline*. Habitualmente, la mitad de estos cánceres son de origen luminal y la otra mitad tienen orígenes diversos. Para los tumores de tipo *borderline*, la evaluación clínica suele no ser útil para elaborar un adecuado plan terapéutico; sin embargo, muchos investigadores recomiendan el uso de terapia antiestrogénica como una alternativa terapéutica¹⁰.

Por otro lado, el CMTN también es conocido como el «cáncer de mama del intervalo», ya que se puede presentar en el intervalo entre dos mamografías. Sobre todo en pacientes jóvenes, en quienes la mamografía tiene una menor sensibilidad para detectar estos tumores, debido a que ellas tienden a presentar mamas más densas.

Cáncer de mama y obesidad

El cáncer de mama es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres en todo el mundo. La obesidad es un serio problema a nivel mundial que afecta a cientos de millones de personas. Muchos factores contribuyen a la obesidad, como factores genéticos, estilo de vida, metabólicos, ambientales, socioeconómicos y psicológicos. La obesidad aumenta el riesgo de múltiples enfermedades, incluyendo el cáncer. Se ha demostrado que la obesidad produce hasta el 20% de las muertes por cáncer en mujeres y hasta el 14% en hombres. Los estudios demuestran que las mujeres obesas (IMC > 30) tienen un 25% más de posibilidades para presentar cáncer de mama en comparación con las de peso normal (IMC, 18.5-24.99)¹¹.

Está reportado que hasta el 50% de las mujeres con cáncer de mama tienen sobrepeso u obesidad en el momento del diagnóstico¹². El IMC (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros [kg/m²]) es un índice utilizado frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. La Organización Mundial de la Salud define el sobrepeso como un IMC ≥ 25 y la obesidad, como un IMC ≥ 30 ¹³.

Así mismo, se ha probado su asociación en metaanálisis en mujeres premenopáusicas con CMTN, y pacientes con IMC > 30 presentan un incremento de 1.43 veces en comparación con las mujeres con un IMC normal. Se analizó la supervivencia de las pacientes y su asociación con el IMC, y se encontró un aumento del 7% en la mortalidad en pacientes con sobrepeso (IMC 20-24.99) y del 41% en pacientes con obesidad (IMC > 25)⁴. Además, el exceso de tejido graso se asocia a peor pronóstico por presentar enfermedad avanzada al diagnóstico, incremento en el tiempo quirúrgico y sus complicaciones, así como tratamiento con quimioterapia subóptimo¹⁴.

Objetivo

Conocer la relación entre la obesidad con el estado triple negativo en pacientes con carcinoma mamario.

Material y métodos

Se trata de un estudio transversal en 70 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en el Servicio de Oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No. 1 Bajío del Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México, en tratamiento oncológico. La edad promedio de las pacientes fue de 58.7 años, con un diagnóstico realizado al menos 12 meses antes. Recibieron tratamiento con quimioterapia, radioterapia y se encontraban bajo tratamiento adyuvante con tamoxifeno. El estudio fue realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki, aprobado por el comité local de investigación de la UMAE No. 1 Bajío. Se recabaron del expediente clínico los datos de la antropometría (peso corporal, talla, porcentaje de grasa total).

Análisis estadístico

Todos los datos se presentaron como media $\pm$ error estándar de la media, y $p < 0.05$ fue considerado para indicar significancia estadística. El análisis fue realizado mediante el paquete estadístico Medcall 13.1.

Resultados

Características clínicas de las pacientes estudiadas

Se incluyeron 70 mujeres con diagnóstico de carcinoma mamario. Las pacientes fueron diagnosticadas

en su mayoría (55%) en etapa III A, y el 45% se diagnosticó en etapa II B. El carcinoma ductal infiltrante (60% de los casos) fue la estirpe histopatológica más frecuente, y el 53% con un grado intermedio de malignidad.

Características antropométricas

El peso promedio fue de 71.30 ± 11.23 kg, talla 1.58 ± 0.05 cm. La media del IMC fue de 29.08 ± 3.85 , con una mínima de 24.9 y una máxima de 35. El 40% tenían sobrepeso y el 39.9% obesidad. El 33.3% obesidad de grado I, el 6.6% obesidad de grado II y el 20 % tenía un peso normal.

Edad

La edad mostró una distribución normal, con una media de 55.15 años y una DS ± 10.07 años, con un mínimo de 31 y un máximo de 73 años. El 17.54% ($n = 10$) se encontraban entre los 31 y los 39 años, el 22.80% ($n = 13$), entre los 40 y los 49 años, el 26.31% ($n = 15$), entre los 50 y los 59 años, y el 33.3 % ($n = 19$), entre los 60 y los 73 años.

La media de edad en las pacientes con sobrepeso fue de 43.66 ± 6.05 , en las pacientes con obesidad fue de 48.72 ± 14.39 , en las pacientes con obesidad de grado I fue de 51.11 ± 9.67 y en las pacientes con obesidad de grado II, de 57.00 ± 4.24 años.

Etapas clínicas y estado por inmunohistoquímica

En los 70 casos se pudo determinar la etapa clínica, el 44% se diagnosticó en etapa II B y el 50% en etapa III A. La estirpe histopatológica más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (58% de los casos), y el 54% con un grado intermedio de malignidad. El reporte en todos los casos fue negativo para receptores de estrógenos, progesterona y HER2/neu.

Discusión

La incidencia de casos de cáncer de mama triple negativo en Malasia es de alrededor del 17%, una tasa similar a la encontrada en estudios occidentales. Estos cánceres de seno tienden a ser de un grado y etapa más altos que otros cánceres de mama; también tienden a tener una supervivencia más pobre y es más probable que hagan metástasis a sitios distantes^{15,16}. Comparado con otros cánceres de mama, los triple

negativos se producen en un grupo de edad más joven, se ha observado que es más común en mujeres menores de 40 años, además los tumores tienden a ser más grandes, frecuentemente son de alto grado y tienen ganglios positivos¹⁷.

La relación de este tipo de cáncer con la obesidad está en discusión y los mecanismos no están completamente comprendidos, se ha descrito que la obesidad tiene una correlación positiva con la resistencia a la insulina seguida de una concentración elevada. El alto nivel crónico de insulina influye directa e indirectamente en la carcinogénesis a través de la disminución de las proteínas de unión de la síntesis del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) e IGF-2, dando como resultado una concentración incrementada de IGF-1 libre o biodisponible^{18,19}. La insulina y el IGF-1 controlan la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis²⁰. Otra forma cómo influye la obesidad en el cáncer de mama se debe a la aromatización de las grasas y como efecto al aumento en la circulación de varios esteroides sexuales, incluida la estrona, el estradiol total y la testosterona, disminuyendo la concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales²¹.

La obesidad aumenta el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico, con receptores estrogénicos positivos en más del 50%, dado que el 40% de la población estadounidense es clínicamente obesa y la obesidad aumenta rápidamente en mujeres mayores de 60 años²², como se presenta en nuestra población de estudio.

Recientemente, el metabolismo alterado del colesterol, una comorbilidad de la obesidad, se ha convertido en un factor de riesgo independiente adicional para el desarrollo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas²³.

Algunos estudios mencionan que en pacientes premenopáusicas, la relación entre el IMC y el cáncer de mama está ausente o es negativa, pero los niveles de HDL están asociados al incremento de CM²⁴⁻²⁶.

La asociación entre el CMTN y el IMC todavía no es clara en cuanto a si incrementa o no su mortalidad. El ejercicio y consejo dietético en paciente con un IMC > 25 llevó a una pérdida de peso, disminución del sedentarismo, mejorando así su calidad de vida, lo que eventualmente podría mejorar la supervivencia. La intervención nutricional ha demostrado reducir en hasta el 24% el riesgo de recurrencia de CM²⁷.

Conclusiones 2

El presente estudio mostró que el 80% de las pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario con estado

de los receptores triple negativo presentan sobrepeso y obesidad: el 40% sobrepeso y el 39.9% obesidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast*. 2010;19:312-21.
2. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013;30(4):649-56.
3. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietersen JA. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-67.
4. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer*. 2011;117(16):3658-69.
5. Kaplan HG, Malmgren JA. Impact of triple negative phenotype on breast cancer prognosis. *Breast J*. 2008;14(5):456-63.
6. Dean SJ, Rhodes A. Triple negative breast cancer: The role of metabolic pathways. *Malays J Pathol*. 2014;36(3):155-62.
7. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(1):307-14.
8. Phipps AI, Buist DS, Malone KE, Barlow WE, Porter PL, Kerlikowsky K, Li CI. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control*. 2011;22(3):399-405.
9. Wang ZQ, Milne K, Derocher H, Webb JR, Nelson BH, Watson PH. PD-L1 and intratumoral immune response in breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8:51641-51.
10. Prat A, Adamo B, Cheang MC, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(2):123-33.
11. McDonnell DP, Park S, Goulet MT, Jasper J, Wardell SE, Chang CY, et al. Obesity, Cholesterol Metabolism and Breast Cancer Pathogenesis. *Cancer Res*. 2014;74(18):4976-82.
12. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J, et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4772-8.
13. Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(3):641-9.
14. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(1):71-83.

15. Chan DS, Norat T. Obesity and Breast Cancer: Not Only a Risk Factor of the disease. *Curr. Treat options in Oncol.* 2015;16(5):22.
16. Simpson ER, Brown KA. Minireview: obesity and breast cancer: a tale of inflammation and dysregulated metabolism. *Mol Endocrinol.* 2013;27(5):715-25.
17. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(2): 479-83.
18. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet.* 1998;351(9113):1393-6.
19. Rinaldi S, Kaaks R, Zeleniuch-Jacquotte A, Arslan AA, Shore RE, Koenig KL, et al. Insulin-like growth factor-I, IGF binding protein-3, and breast cancer in young women: a comparison of risk estimates using different peptide assays. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):48-52.
20. Yu H, Jin F, Shu XO, Li BD, Dai Q, Cheng JR, et al. Insulin-like growth factors and breast cancer risk in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(8):705-12.
21. Allen NE, Roddam AW, Allen DS, Fentiman IS, Dos Santos Silva I, Peto J, et al. A prospective study of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-3 and breast cancer risk. *Br J Cancer.* 2005;92(7):1283-7.
22. Davis SL, Eckhardt SG, Tentler JJ, Diamond JR. Triple-negative breast cancer: bridging the gap from cancer genomics to predictive biomarkers. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(3): 88-100.
23. Kruk J. Overweight, Obesity, Oxidative Stress and the Risk of Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(22):9579-86.
24. Tan GH, Taib NA, Choo WY, Teo SH, Yip CH. Clinical characteristics of triple-negative breast cancer: experience in an Asian developing country. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(3):395-8.
25. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):423-8.
26. Hernandez-Aya LF, Chavez-Macgregor M, Lei X, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Hsu L, et al. Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2628-34.
27. Fornier M, Fumoleau P. The paradox of triple negative breast cancer: novel approaches to treatment. *Breast J.* 2012;18(1):41-51.

Concordancia entre reporte BIRADS por radiología intervencionista y diagnóstico histopatológico en pacientes con biopsia de mama

Diagnostic Concordance among BIRADS report by interventional radiology and histopathological diagnosis in patients with breast biopsy

Rosa K. Ponce-Partida¹, Blanca O. Murillo-Ortiz^{1*}, Talía M. Rivera-Villanueva² y Mario Murguía-Pérez³

¹Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío; ²Departamento de Radiología, Hospital General de Zona No. 58, Delegación Guanajuato; ³Departamento de Patología, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío. Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México

Resumen

Antecedentes: Existen varias modalidades para el estudio del cáncer de mama, incluidas la mastografía, el ultrasonido y la resonancia magnética; otras son la biopsia percutánea guiada por imagen, biopsia por aguja de corte, marcaje y biopsias quirúrgicas (incisionales y escisionales). En las pacientes incluidas en el estudio, el diagnóstico definitivo de cáncer de mama se realizó mediante biopsia, este fue el procedimiento quirúrgico más común y considerado el estándar de oro para el diagnóstico de anomalías palpables o radiológicas. **Objetivo:** Analizar la concordancia del reporte sistema de informes y registro de datos de estudios por imágenes de la mama (BIRADS) por radiología intervencionista y el diagnóstico histopatológico en pacientes con biopsia de mama. Determinar la presentación imagenológica y el BIRADS más frecuente. Conocer la frecuencia del tipo histológico. Conocer la frecuencia de los tipos de biopsia utilizados, en pacientes sometidos a biopsia de mama en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No. 1, León, Guanajuato. **Metodología:** Se analizaron los casos desde enero de 2017 a diciembre de 2017. Se realizó en el Servicio de Radiología e Imagen y Patología de la clínica UMAE No. 1 Bajío. Se analizaron las variables: edad, reporte histopatológico y evaluación radiológica de la mama. Mediante un análisis de concordancia se calcularon sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como valor de Kappa. **Resultados:** Se incluyeron 94 pacientes con edad media de 51.30 ± 10.86 años que se realizaron un estudio de mastografía y tuvieron un diagnóstico radiológico que requirió biopsia de la imagen con sospecha de malignidad. La frecuencia de las categorías fue BIRADS 3: 17 (18%) (7 quistes complejos, 10 fibroadenomas), BIRADS 4A: 41 (43.6%), BIRADS 4B: 12 (12.7%), BIRADS 4C: 5 (5.3%), BIRADS 5: 2 (2.12%). Las biopsias realizadas fueron trucut 57 (58%), biopsia por aspiración con aguja fina 12 (11.4%) y marcaje por ultrasonido 25 (23.8%). Se confirmó el diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario en 20 (21%) biopsias, el 90% ductal y 10% lobulillar infiltrante. Al analizar la concordancia entre los casos con BIRADS 4A, B, C, BIRADS 5 y BIRADS 6 con el diagnóstico histopatológico se obtuvo una Kappa de 0.75, que corresponde a una concordancia considerable. **Conclusiones:** La biopsia realizada bajo la gama de procedimientos hecha por radiología intervencionista de mama tiene una concordancia alta, de 0.75. Sus ventajas son muchas, poca radiación ionizante, equipo ampliamente disponible, acceso a todas las áreas mamarias, visualización de la aguja de biopsia en tiempo real, toma de muestra multidireccional, baja tasa de complicaciones, permite mejor planificación

Correspondencia:

*Blanca Murillo-Ortiz
E-mail: bom907@hotmail.com

Fecha de recepción: 18-11-2018
Fecha de aceptación: 18-12-2018
DOI: 10.24875/RMM.M19000002

Disponible en internet: 00-00-2000
Rev Mex Mastol. 2019;9(1):11-19
www.revistamastologia.com

1870-2821 © 2019 Asociación Mexicana de Mastología, A.C. Published by Permanyer México SA de CV. This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

de la cirugía, bajo costo, mayor confort del paciente y rapidez de realización. Una estrategia que beneficia en tiempo y costos el diagnóstico oportuno del cáncer de mama.

Palabras clave: Concordancia. BIRADS. Histopatología. Cáncer de mama.

Abstract

Background: There are several modalities for the study of breast cancer, including mammography, ultrasound and magnetic resonance; others are image-guided percutaneous biopsy, cutting needle biopsy, marking and surgical biopsies (incisional and excisional). In the patients included in the study, the definitive diagnosis of breast cancer was made by biopsy, this was the most common surgical procedure and considered the gold standard for the diagnosis of palpable or radiological abnormalities. **Objective:** To analyze the concordance of the Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) report by interventional radiology and the histopathological diagnosis in patients with a breast biopsy. Determine the most frequent imaging and BIRADS presentation. Know the frequency of the histological type. To know the frequency of the types of biopsy used, in patients submitted to a breast biopsy in the Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No.1 León, Guanajuato. **Methodology:** The cases from January 2017 to December 2017 were analyzed. It was performed in the Radiology and Image and Pathology service of the UMAE No.1 Bajío clinic. The variables were analyzed: age, histopathological report, and radiological evaluation of the breast. Concordance analysis was used to calculate sensitivity and specificity, positive and negative predictive value, and Kappa value. **Results:** We included 94 patients with a mean age of 51.30 ± 10.86 years, who underwent a mammography study and had a radiological diagnosis that required an image biopsy with suspicion of malignancy. The frequency of the categories was as follows: BIRADS 3: 17 (18%) (7 complex cysts, 10 fibroadenomas), BIRADS 4 A: 41 (43.6%), BIRADS 4 B: 12 (12.7%), BIRADS 4 C: 5 (5.3%), BIRADS 5: 2 (2.12%), the biopsies performed were Trucut 57 (58%), Breast Fine Needle Aspiration (BFNA) 12 (11.4%) and Ultrasound Marking 25 (23.8%). The histopathological diagnosis of mammary carcinoma was confirmed in 20 (21%) biopsies, 90% Ductal and 10% infiltrating Lobulillar. When analyzing the concordance between the cases with BIRADS 4 a, b, c, BIRADS 5 and BIRADS 6 with the histopathological diagnosis, a Kappa of 0.75 was obtained, which corresponds to a considerable concordance. **Conclusions:** The biopsy performed under the range of procedures done by interventional radiology of breast has a high concordance of 0.75. Its advantages are many, little ionizing radiation, widely available equipment, access to all mammary areas, visualization of the biopsy needle in real time, multidirectional sampling, low rate of complications, allows better planning of surgery, low cost, greater patient comfort and speed of execution, a strategy that benefits in time and costs the timely diagnosis of breast cancer.

Key words: Concordance. BIRADS. Histopathology. Breast cancer.

Antecedentes

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo y, de lejos, el cáncer más frecuente entre las mujeres, con un estimado de 1,67 millones de nuevos casos de cáncer diagnosticados en 2012 (25% de todos los cánceres). Es el cáncer más común en mujeres tanto en regiones desarrolladas como en regiones menos desarrolladas, con un poco más de casos en regiones menos desarrolladas (883,000 casos) que en regiones más desarrolladas (794,000). Las tasas de incidencia varían casi cuatro veces en todas las regiones del mundo, con tasas que van desde 27 por 100.000 en África central y Asia oriental, hasta 92 en América del Norte. El cáncer de mama es la quinta causa de muerte por cáncer en general (522,000 muertes) y, si bien es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres en regiones menos desarrolladas (324,000 muertes, 14.3% del

total), ahora es la segunda causa de muerte por cáncer en las regiones más desarrolladas (198,000 muertes, 15.4%), después del cáncer de pulmón. El rango en las tasas de mortalidad entre las regiones del mundo es menor que la incidencia debido a la supervivencia más favorable del cáncer de mama en las regiones desarrolladas (de alta incidencia), con tasas que varían de 6 por 100.000 en Asia oriental a 20 por 100.000 en África occidental¹.

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes:

- Biológicos: Sexo femenino, envejecimiento, antecedentes personales o familiares de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas, o de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar *in situ* por biopsia, vida menstrual mayor de 40 años (menarquía antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años). La

densidad mamaria es uno de los mayores predictores de cáncer de mama, las mujeres que tienen más del 75% ocupado por zonas densas tienen un riesgo de 4 a 6 veces mayor que aquellas que tienen la mama compuesta de tejido adiposo; ser portador de los genes BRCA1 o BRCA2².

- Iatrógenos o ambientales: Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o el crecimiento (*in utero*, en la adolescencia), radioterapia en el tórax.
- Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos:

Nuligesta, primer embarazo a término después de los 30 años de edad, terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de 5 años.

- Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida: Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra, dieta rica en grasas, obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol mayor de 15 g/día, tabaquismo.

El factor de riesgo más importante relacionado con el estilo de vida es la obesidad y, dado que en nuestro país esta condición está presente en un porcentaje muy elevado de la población, representa un serio problema de salud pública. La obesidad y el cáncer de mama constituyen dos patologías de extrema prevalencia en la actualidad y con un alto impacto en la sociedad. Las mujeres obesas poseen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama después de la menopausia en comparación con las no obesas. Esto parece tener su explicación en los altos niveles de estrógenos circulantes. Asimismo, las mujeres con antecedente de cáncer mamario que desarrollan obesidad tienen mayor riesgo de una recaída tumoral o de un segundo primario. Existen reportes acerca de que una circunferencia de cintura mayor de 80 cm incrementa considerablemente el riesgo de cáncer de mama; por otro lado, una edad de menarquía temprana, asociada a estados de obesidad mórbida, es otro de los factores de importancia en la génesis temprana de esta enfermedad².

Estudios de tamizaje. Las recomendaciones generales son autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años (7 días después de terminada la menstruación), examen clínico mamario anual a partir de los 25 años, mastografía anual de tamizaje en las mujeres asintomáticas a partir de los 40 años. El ultrasonido mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años con patología mamaria².

Un estudio de 256 mujeres mexicanas con diagnóstico de cáncer de mama reveló que en el 90% de los casos fueron ellas mismas las que identificaron su padecimiento, y solo el 10% se diagnosticó en la

etapa I. En una población de mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, se encontró que, en el 58% de las mujeres, el hallazgo del tumor fue casual, y en el 90% ocurrió mientras se bañaban. En este estudio, la mayoría de las pacientes se diagnosticó en estadio clínico I (37%), seguido de estadio clínico II a (33.3%)².

Las últimas estimaciones del International Agency for Research on Cancer indican que, en el año 2013, en nuestro país hubo 23,687 nuevos casos y fallecieron 5,902 pacientes³.

En términos del financiamiento y la provisión de tratamiento para casos detectados, los sistemas de seguridad social de México cubren alrededor del 40 a 45% de la población, el resto depende de servicios públicos de la Secretaría de Salud⁴. Uno de los principales temas en México, igual que en otros lugares, es la mejora y ampliación del tamizaje encaminado a promover la detección temprana. Los datos disponibles sugieren que solo entre el 5 y el 10% de los casos en México se detectan en sus primeras etapas, localizadas en la mama, en comparación con 50% en EE.UU.⁵.

Existen varias modalidades para el estudio del cáncer de mama, incluidas la mastografía, el ultrasonido y la resonancia magnética (RM); otras son la biopsia percutánea guiada por imagen, biopsia por aguja de corte, marcaje y biopsias quirúrgicas (incisionales y escisionales)⁷. En las pacientes incluidas en el estudio, el diagnóstico definitivo de cáncer de mama se realizó mediante biopsia, este fue el procedimiento quirúrgico más común y considerado el estándar de oro para el diagnóstico de anormalidades palpables o radiológicas⁶.

Hablando un poco de historia, los pioneros de la mastografía comenzaron sus estudios al inicio del siglo XX; sin embargo, no fue hasta la década de 1980 que la mastografía fue aceptada como piedra angular en la detección oportuna del cáncer mamario. Después de la mastografía, nuevos métodos de imagen, como el ultrasonido y la RM, han ido ocupando un lugar preponderante como complementarios a la mastografía. El primer mastógrafo específicamente diseñado para mama fue desarrollado por el francés Charles Gros en 1951 y determina diferencias por imagen entre lesiones benignas y malignas⁷.

En 1995 surgió la terminología del sistema BIRADS acuñada por el Colegio Americano de Radiología para la interpretación de las mastografías⁷. La mastografía es el método de elección para la detección oportuna del cáncer de mama. La mastografía se divide en mastografía de tamizaje o escrutinio, en las pacientes asintomáticas, y mastografía diagnóstica, en las pacientes

que presentan sintomatología, como lesión palpable, cambios en la coloración, temperatura o textura de la piel, historia reciente de cáncer mamario o mastografía de tamizaje anormal⁷.

La mastografía diagnóstica se efectúa en caso de una mastografía de detección anormal y en las siguientes situaciones: mama densa, lesiones mamarias detectadas con otra modalidad de imagen y en las que clínicamente se requiera este estudio, masa o tumor palpable, secreción sanguinolenta por el pezón, cambios en la piel del pezón o la areola, indicaciones especiales de mastografía, mujer joven con sospecha clínica de cáncer mamario, independientemente de su edad, historia de cáncer familiar en edades tempranas. Se indicará la mastografía anual a partir de los 30 años, que es 10 años antes de la edad de la indicación en el Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, si presenta familiar joven con cáncer (antes de los 25 años), si cuenta con antecedentes de biopsia mamaria con reporte histológico de lesiones de alto riesgo⁷.

La densidad mamaria es un factor importante en el diagnóstico del carcinoma mamario dado que un incremento en la densidad disminuye la sensibilidad de la mastografía para la detección, lo que, además, representa un aumento significativo del riesgo para desarrollar dicha patología (4.7 veces mayor que en las mujeres con mamas grasas). El papel del radiólogo en la etapificación del cáncer de mama es demostrar, antes de un procedimiento quirúrgico, la presencia de metástasis axilares con un valor predictivo positivo que sea lo suficientemente alto para permitir al cirujano decidir cuándo realizar disección axilar⁷.

Mastografía con tomosíntesis o tridimensional

La mastografía sintetizada consiste en obtener imágenes 3D a partir de una reconstrucción bidimensional, lo que reduce la dosis de radiación y resalta también áreas de distorsión de la arquitectura, masas y microcalcificaciones^{8,9}.

Resonancia magnética

Método de imagen complementario de la mastografía y el ultrasonido mamario en el diagnóstico, estadificación y seguimiento del cáncer de mama, así como en la detección de esta enfermedad en mujeres de alto riesgo. Este método no utiliza radiación ionizante y proporciona información no solo morfológica sino

también funcional a través de la inyección endovenosa de una sustancia paramagnética (gadolinio)¹⁰.

Ecografía

Valiosa herramienta complementaria de la mastografía diagnóstica. Se requieren equipos de alta resolución, además de experiencia y conocimiento de la anatomía y la patología de la glándula mamaria y su evaluación por ecografía. El ultrasonido debe realizarse con transductor lineal de alta frecuencia, banda ancha y zona focal variable (ideal entre 12 y 18 MHz). El ultrasonido dirigido es un complemento de la mastografía diagnóstica por su utilidad para diferenciar nódulos quísticos de sólidos y, de estos, los benignos de los malignos. Los hallazgos de malignidad en nódulos sólidos incluyen espiculaciones, márgenes angulares, hiperecogenicidad marcada, sombra acústica posterior, microcalcificación, extensión ductal, patrón ramificado, microlobulaciones de 1 a 2 mm, más alto que ancho, engrosamiento de la piel y ligamentos de Cooper, descritos por el doctor Stavros desde 1995¹¹.

El ultrasonido de tamizaje está indicado en pacientes con mama densa y mastografía negativa. El ultrasonido de tamizaje debe considerarse también en pacientes con alto riesgo para cáncer de mama que no toleran la realización de RM, indicaciones clínicas del ultrasonido mamario, evaluación de anormalidades palpables, evaluación de anormalidades detectadas en mastografía y RM, evaluación de implantes mamarios, guía de procedimientos intervencionistas, planeación del tratamiento de radioterapia, evaluación de ganglios axilares. El Doppler color y el Doppler poder son útiles para evaluar quistes y masas quísticas complejas con componente sólido; si se demuestra vascularidad dentro de un quiste simple o complicado, o masa compleja, confirma la presencia de componente sólido que requiere biopsia. La elastografía mejora la especificidad de la evaluación ultrasonográfica de lesiones clasificadas como BIRADS 3 y 4A, incluidos quistes complicados¹¹.

Existe la Norma Oficial Mexicana 041-SSA2-2011 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, que es de las principalmente usadas en México, la cual, en su apartado de prevención, dice que se debe efectuar mediante la autoexploración, el examen clínico y la mastografía. Una vez detectada la lesión a través de estos procedimientos, se procede al diagnóstico confirmatorio y al tratamiento adecuado de manera oportuna y con calidad, de acuerdo con los criterios que marca la presente norma. A toda mujer con sospecha

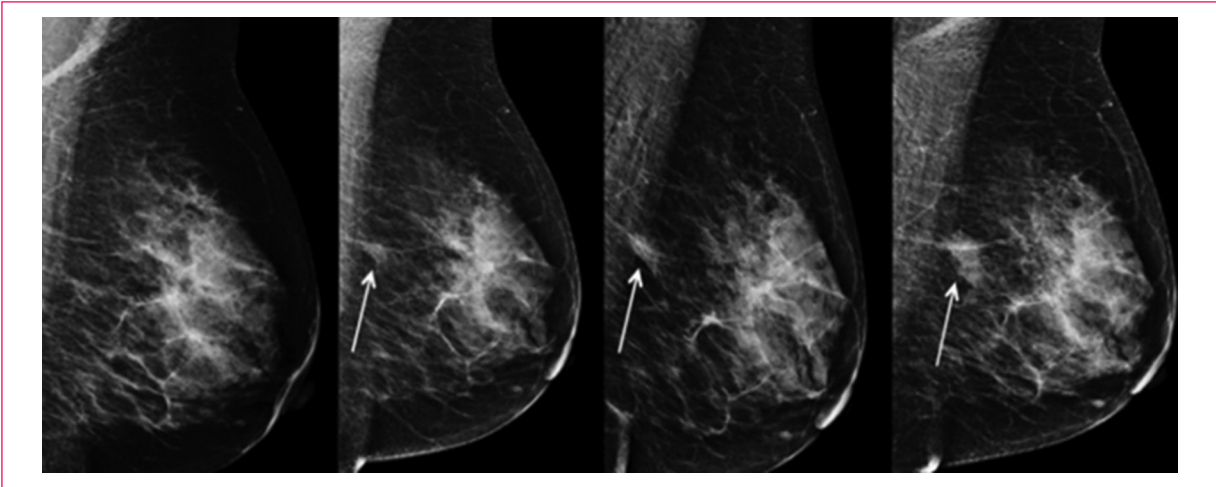


Figura 1. Biopsia realizada bajo la gama de procedimientos hecha por radiología intervencionista de mama.

de patología mamaria se le debe realizar: historia clínica completa enfocada a la búsqueda de factores de riesgo de cáncer de mama, y examen clínico completo con énfasis en las glándulas mamarias y zonas linfoportadoras (ganglios axilares y supraclaviculares)¹².

En caso de sospecha de malignidad a la exploración clínica y/o estudio de imagen (mastografía), se envía al siguiente nivel de atención, en los casos necesarios. Para establecer el diagnóstico, es necesaria la correlación entre hallazgos clínicos, mastográficos e histopatológicos. Las técnicas de biopsia que deben ser usadas, son cualquiera de las siguientes: con aguja fina, con aguja de corte, escisional, incisional o con marcaje¹².

LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICA DE LESIONES NO PALPABLES

Es la técnica tradicional y la que más frecuentemente se utiliza actualmente. Para conseguir la extirpación quirúrgica de una lesión no palpable se requiere previamente su localización, lo que habitualmente se hace mediante la introducción de guías metálicas (Fig. 1). Aunque inicialmente la técnica de localización se basó en la colocación de agujas en la zona de la lesión a partir de las coordenadas de situación que proporciona la mamografía, con el tiempo se fue imponiendo la utilización de guías metálicas que conseguían un mejor anclaje en la mama. Las guías metálicas («arpones») son radiopacas, con la punta diseñada para evitar su desplazamiento una vez insertadas en la mama. Para su colocación pueden usarse la guía mamográfica o la ecográfica, según en cuál de estas técnicas se vea mejor la lesión. Cuando se utiliza la guía mamográfica,

habitualmente se emplean compresores fenestrados con demarcación alfanumérica radiopaca. Obviamente, en aquellos casos en los que la lesión es solo visible por RM, será necesaria la localización utilizando esta técnica.

En estos casos, se puede intentar la colocación de un marcador no ferromagnético en la lesión para facilitar su posterior localización mamográfica o ecográfica. Independientemente del sistema de guía que se utilice, siempre hay que procurar elegir el abordaje que permita el camino más corto para el cirujano, y en todos los casos se debe confirmar la localización final del arpón mediante dos proyecciones, lateral y craneocaudal, que deben mostrarse al cirujano antes de la intervención para que este conozca la relación espacial entre la guía y la lesión, la profundidad y la vía de abordaje más adecuada¹².

Punción biopsia por aspiración con aguja fina

Es una técnica diagnóstica ampliamente utilizada desde hace décadas, que permite la obtención de una muestra de células para análisis citológico. La punción para BAAF puede realizarse utilizando la guía ecográfica, independientemente de que la lesión sea o no palpable, ya que este tipo de guía aumenta el rendimiento diagnóstico de la punción. Generalmente se emplea la técnica de aspiración, al aplicar vacío mediante una jeringa unida a una aguja de 20 a 25 G. Para facilitar la aspiración con una sola mano, se puede encajar el protector de la aguja entre el émbolo y la jeringa o utilizar dispositivos especiales de soporte

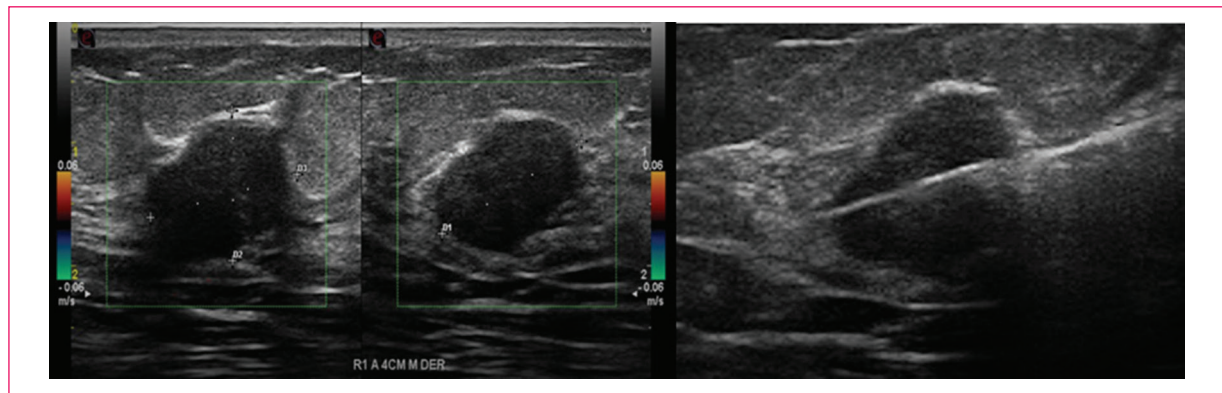


Figura 2. Biopsia guiada por ultrasonido con agujas de corte de tipo trucut de calibre 14 G (2,1 mm de sección).

de la jeringa. Tras la asepsia de la piel con alcohol, se realiza la punción sin necesidad de anestesia local. Tras comprobar que la punta de la aguja está en el interior de la lesión, se realizan maniobras de entrada y salida en la misma, manteniendo la aguja en aspiración en todos los planos, con el fin de conseguir una mayor representación celular de la lesión. Es importante suspender la aspiración antes de extraer la aguja, con el fin de evitar la contaminación con material aspirado del trayecto de la aguja y que el material obtenido se aspire hacia la jeringa. Una vez retirada la aguja, el material es expulsado sobre un portaobjetos, extendido y fijado de acuerdo con las recomendaciones del laboratorio de anatomía patológica¹³.

Punción biopsia con aguja gruesa

La biopsia con aguja gruesa (BAG) (Fig. 2) se ha ido imponiendo como la técnica de elección para el diagnóstico histológico de las lesiones mamarias, palpables y no palpables, especialmente en aquellos casos en los que la lesión es visible por ecografía. La BAG es una técnica de un alto rendimiento diagnóstico ante cualquier lesión mamaria que precise de un diagnóstico histológico debido a su seguridad, rapidez, ausencia de complicaciones y bajo coste.

TÉCNICA Y RESULTADOS

Para la realización de la BAG se utilizan dispositivos automáticos o semiautomáticos, con agujas de corte de tipo trucut de calibre 14 G (2,1 mm de sección), con las que se extrae una pequeña muestra de tejido procedente de la lesión. La BAG se realiza con anestesia local y, en general, se extraen de tres a cinco muestras, aunque en el caso de la biopsia de un grupo de

microcalcificaciones es muy recomendable la obtención de un número superior¹³.

La cirugía es invasiva, costosa y causa cicatrices y deformidades de la mama. Estas características son particularmente desventajosas a la luz del hecho de que aproximadamente el 80% de las masas mamarias palpables que se someten a una biopsia son benignas. Se están utilizando cada vez más biopsia percutáneas como una alternativa para la biopsia quirúrgica para el diagnóstico de lesiones mamarias no palpables, disminuyendo el costo del diagnóstico en un 40 a 58%¹³.

En un estudio por Lieberman, et al. que se realizó en 107 mujeres con 115 masas palpables, con rangos de edad de 19 a 88 años, se hizo un análisis del costo-beneficio de la biopsia percutánea y el abordaje quirúrgico, y se arrojaron los siguientes datos: biopsia guiada por ecografía (373 dólares), biopsia estereotáctica (624 dólares), cirugía de escisión de masa mamaria palpable (962 dólares).

La biopsia percutánea guiada por imágenes también puede ser útil para las mujeres con lesiones múltiples, particularmente si una lesión es altamente sospechosa o no palpable. En el preoperatorio, la determinación de si una mujer tiene uno o dos cánceres en la mama ipsilateral puede alterar la planificación del tratamiento de la conservación de la mama a la mastectomía.

Las diferencias en la atención médica de esta patología y sus consecuencias e impacto en la salud se reflejan en las estadísticas de años de vida perdidos por muerte prematura y pérdida en la calidad de vida por discapacidad, por lo que la urgencia de acciones específicas y sistematizadas para la detección, el diagnóstico temprano y la referencia oportuna es vital para quienes padecen esta patología.

Diseñamos el presente estudio para analizar la concordancia del reporte BIRADS (Tabla 1) por radiología

Tabla 1. Sistema de clasificación internacional del reporte de BIRADS, 5.^a edición⁸

Código numérico BIRADS	Categoría	Recomendaciones	Probabilidad de malignidad
0	Incompleto	Nueva cita para efectuar otros estudios y/o comparar con mamografías anteriores	N/C
1	Negativo	Tamizaje mastográfico de rutina	0%
2	Benigno	Tamizaje mastográfico de rutina	0%
3	Probablemente benigno	Seguimiento a corto plazo (6 meses), o vigilancia mastográfica continua	>0 pero < 2%
4	Sospechoso	Biopsia	>2 pero < 95%
4A	Baja sospecha de malignidad	Biopsia	>2 pero < 10%
4B	Moderada sospecha de malignidad	Biopsia	>10 pero < 50%
4C	Alta sospecha de malignidad	Biopsia	>50 pero < 95%
5	Altamente sugestiva de malignidad	Biopsia	>95%
6	Biopsia que comprueba malignidad	Resección quirúrgica si es apropiado, según las circunstancias clínicas	N/C

intervencionista y el diagnóstico histopatológico en pacientes con biopsia de mama; determinar la presentación imagenológica y el BIRADS más frecuente; conocer la frecuencia del tipo histológico; conocer la frecuencia de los tipos de biopsia utilizados, en pacientes sometidos a biopsia de mama en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No.1 León, Guanajuato.

Metodología

Se analizaron los casos desde enero de 2017 a diciembre de 2017. Se realizó en el Servicio de Radiología e Imagen y Patología de la clínica UMAE No.1 Bajío. Se analizaron las variables: edad, reporte histopatológico y evaluación radiológica de la mama. Mediante un análisis de concordancia se calcularon la sensibilidad y la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo, así como el valor de Kappa.

Resultados

Se incluyeron 94 pacientes con edad media de 51.30 $\pm$ 10.86 años que se realizaron estudio de mastografía y tuvieron un diagnóstico radiológico que requirió biopsia de la imagen con sospecha de malignidad. La frecuencia de las categorías fue BIRADS 3: 17(18%) (7 quistes complejos, 10 fibroadenomas), BIRADS 4A: 41 (43.6%), BIRADS 4 B: 12 (12.7%), BIRADS 4 C: 5 (5.3%) y BIRADS 5: 2 (2.12%) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los diagnósticos BIRADS

CATEGORIA BIRADS	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
3	17	18
4A	41	43.6
4B	12	12.7
4C	5	5.3
5	2	2.12

BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System report

Tabla 3. Tipo de biopsias realizadas mediante radiología intervencionista

TECNICA	NÚMERO	PORCENTAJE
TRUCUT	57	58
BAAF	12	11.4
MARCAJE POR USG O MASTOGRAFIA	25	23.8

BAAF: biopsia por aspiración con aguja fina.

Las biopsias realizadas fueron trucut 57 (58%), BAAF 12 (11.4%) y marcaje por ultrasonido 25 (23.8%). Se confirmó el diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario en 20 (21%) biopsias, el 90% ductal y el 10% lobulillar infiltrante (Tabla 3).

Al analizar la concordancia entre los diagnósticos radiológicos y el reporte de histopatología se pudo

Tabla 4. Concordancia entre el diagnóstico histopatológico y el BIRADS

DIAGNOSTICO RADIOLOGICO	Carcinoma Mamario	Patología Benigna
BIRADS 4 A, 4B, 4C	7	51
BIRADS 5, BIRADS 6	13	6

BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System report

demostrar que la biopsia realizada bajo la gama de procedimientos hecho por radiología intervencionista de mama tiene una concordancia alta, de 0.75. La sensibilidad fue del 0.35, la especificidad, del 0.10, mientras que el valor predictivo positivo fue del 0.12 y el valor predictivo negativo, del 0.31 (Tabla 4).

Discusión

La ecografía tiene otras ventajas, que incluyen falta de radiación ionizante, visualización en tiempo real de la aguja y menor costo. El diagnóstico preoperatorio de carcinoma permite a una mujer y su cirujano planificar la cirugía quirúrgica, el procedimiento con disección de los ganglios linfáticos axilares o biopsia del ganglio centinela si la biopsia muestra carcinoma invasivo¹⁴.

Sin un diagnóstico preoperatorio, las mujeres con cáncer de mama palpable pueden tener un doble procedimiento quirúrgico (biopsia diagnóstica seguida por la terapia definitiva) o una etapa basada en el análisis de secciones congeladas. Este último enfoque tiene dos limitaciones: impide la oportunidad de considerar opciones de tratamiento y el análisis de tejido intraoperatorio. En un reporte se observó que el diagnóstico fue diferido a la sección de parafina en 30 (5%) de las 556 lesiones (incluidos 11 cánceres) y en la sección congelada los resultados fueron falsamente negativos en 8 (5%) de los 164 cánceres. El diagnóstico falso positivo puede ocurrir en la sección congelada. En un estudio del análisis de secciones congeladas de 672 lesiones, el diagnóstico fue modificado sobre la base de secciones permanentes en 27 casos (4%), con 27 falsos negativos y 3 falsos positivos¹⁵.

Es entonces que en lesiones no palpables por BAG por ecografía muestra una sensibilidad del 95-98.5%, especificidad del 92%, valor predictivo positivo del 0%, valor predictivo negativo del 0-5%, falsos

negativos del 1-6%¹⁵. La BAAF tiene una sensibilidad que oscila del 27 al 100%, una especificidad del 95 al 100%, un índice de falsos negativos del 3.7 al 19% y de falsos positivos del 0.68%. Su valor predictivo positivo es del 64 al 100% y el valor predictivo negativo, del 59 al 80%¹⁶. Los ganglios linfáticos con morfología sospechosa por imagen se someten a BAAF o biopsia con aguja de corte para evitar riesgo anestésico, tiempo quirúrgico y mayor costo. En el diagnóstico, la BAAF ha reportado una sensibilidad del 25 al 87%, y la biopsia con aguja de corte, del 90 al 94%¹⁷. En esta serie de casos, la sensibilidad fue del 35%, la especificidad, del 10%, mientras que el valor predictivo positivo fue del 12% y el valor predictivo negativo, del 31%. La concordancia entre el diagnóstico BIRADS y el reporte histopatológico fue del 75%, la cual se considera alta.

La cirugía ha sido el método tradicional para obtener un diagnóstico tisular de masas mamarias. La biopsia percutánea con aguja es menos invasiva y menos costosa que la cirugía y no deforma el seno. En un estudio realizado de Medicare, se reportan costos de 141 dólares para biopsia central a la palpación, 373 dólares para biopsia guiada por ultrasonido y 964 dólares para la extirpación quirúrgica de una masa mamaria palpable¹⁸. La posibilidad de realizar una biopsia al momento de la exploración ultrasonográfica permite un ahorro económico, así como de tiempo para llegar al diagnóstico definitivo de la lesión y a su tratamiento efectivo.

Hasta algunos años, la biopsia escisional, previo marcaje con aguja percutánea, era la única herramienta de diagnóstico en lesiones clínicamente no palpables. Actualmente, la biopsia con aguja de corte se ha convertido en una herramienta de evaluación diagnóstica en lesiones no palpables de la mama que evita biopsias escisionales en los casos benignos, abate costos y reduce riesgos para la paciente, con mínimos cambios del tejido mamario que puedan alterar el seguimiento en mastografías posteriores¹⁹.

Conclusiones

La biopsia realizada bajo la gama de procedimientos hecha por radiología intervencionista de mama tiene una concordancia alta, de 0.75. Sus ventajas son muchas, poca radiación ionizante, equipo ampliamente disponible, acceso a todas las áreas mamarias, visualización de la aguja de biopsia en tiempo real, toma de muestra multidireccional, baja tasa de complicaciones, permite mejor planificación de la cirugía, bajo costo, mayor confort del paciente y rapidez de realización,

una estrategia que beneficia en tiempo y costos el diagnóstico oportuno del cáncer de mama.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>.
2. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Séptima revisión. Colima 2017. Gaceta Mexicana de Oncología. 2017;16(Supl. 1):1-78.
3. International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>.
4. Jansen SA, Shimauchi A, Zak L, Fan X, Wood AM, Karczmar GS, et al. Kinetic curves of malignant lesions are not consistent across MRI systems: need for improved standardization of breast dynamic contrast-enhanced MRI acquisition. AJR. 2009;193:832-9.
5. Agrawal G, Su MY, Nalcioglu O, Feig SA, Chen JH. Significance of breast lesion descriptors in the ACR BI-RADS lexicon. Cancer. 2009;115:1363-80.
6. Abramson RG, Arlinghaus LR, Weis JA, Li X, Dula AN, Chekmenev EY, et al. Current and emerging quantitative magnetic resonance imaging methods for assessing and predicting the response of breast cancer to neoadjuvant therapy. Breast Cancer. 2012;2012(4):139-54.
7. Ortiz de Iturbide MC, Carrasco Ortiz A. Actualidades en la detección oportuna de cáncer mamario: mastografía y ultrasonido. Medigraphic, Acta Médico Grupo Angeles. 2106;14:S1-16.
8. Carl J, D Orsi, A. Sickles Edward. ACR BI-RADS Atlas Breast Imaging Reporting and Data System. ACR. 2013.
9. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, Willsher P, Cooke J, Duncan KA, et al. TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital Mammography in the UK NHS Breast Screening Programme—a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. Health Technol Assess. 2015;19 (4):i-xxv.
10. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. J Am Coll Radiol. 2010;7:18-27.
11. Stravos AT, Rapp CL, Parker SH. Ecografía de mama. 2a. Edición, Madrid, España, 2012, pp.136-139.
12. NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
13. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med. 2007;356:227-36.
14. Liberman L, Feng TL, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF. Ultrasound-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. Radiology. 1998;208:717-23.
15. Liberman L, Ernberg L, Zakowski M. Palpable Breast Masses: is there a role for percutaneous Imaging-Guided Core Biopsy? AJR. 2000;175:779-87.
16. Ciatto S, Houssami N, Ambrogetti D, Bianchi S, Bonardi R, Brancato B, et al. Accuracy and underestimation of malignancy of breast core needle biopsy: the Florence experience of over 4000 consecutive biopsies. Breast Cancer Res Treat. 2007;101(3):291-7.
17. Akinci M, Bulut SP, Erozgen F, Gürbüz M, Gülşen G, Kocakuşak A, et al. Predictive value of fine needle aspiration biopsy of axillary lymph nodes in preoperative breast cancer staging. Ulus Cerrahi Derg. 2016;32:191-6.
18. Mellado Rodríguez M, Osa Labrador AM. Cribado del cáncer de mama. Estado actual. Radiología. 2013;55(4):305-14.
19. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launders J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. Ann Intern Med. 2010;152(4):238-46.

Diagnóstico de cáncer de mama mediante mamografía por electroimpedancia computarizada MEIK

Diagnosis of breast cancer by electrical impedance mammography MEIK

Blanca Murillo-Ortiz^{1*}, Allyson Rodríguez-Penin², Abraham Hernández-Ramírez³, Talía Rivera-Villanueva³, Alma E. Moran-Gonzalez⁴, Sandra Martínez-Garza¹, David Suárez-García⁵, Mario Pérez-Murguía⁶ y Rosario Romero-Coripuna¹

¹Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato; ²MEIK & Health México S.A. de C.V., Ciudad de México; ³Servicio de Radiología e Imagen Unidad Médica de Alta Especialidad No. 48, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato; ⁴Servicio de Radiología e Imagen Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato; ⁵Departamento de Oncología, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío, León, Guanajuato; ⁶Departamento de Patología, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato. México

Resumen

Conocer la efectividad de la electroimpedancia mamográfica para la detección del carcinoma mamario en mujeres de 25 a 70 años de edad. **Métodos:** Se trata de un estudio epidemiológico observacional, prospectivo de corte transversal de tamizaje en serie. Se formaron 4 grupos de acuerdo a las siguientes edades: 25-35 años (grupo 1), 36-45 años (grupo 2), 46-55 años (grupo 3) y 56-70 años (grupo 4). Todas las mujeres de ≥ 40 años fueron sometidas a mastografía de pesquisa (asintomáticas) y ultrasonido complementario, en las de < 40 años de edad se realizó ultrasonido Doppler. En todas aquellas catalogadas como Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) 4 o Electroimpedancia Mamaria (EIM) 5 a 10 se efectuó biopsia para diagnóstico histopatológico. **Resultados:** Se incluyeron 615 pacientes, la media de edad fue (50.14 ± 9.90) años, el índice de masa corporal (IMC) fue de 29.14 ± 10 kg/m². En 109 (19.3%) mujeres se observó un peso normal, sobrepeso (31.2%), con obesidad (34.5%), de grado I (23%), de grado II (8.5%) y de grado III (3%). El diagnóstico con electroimpedancia fue BIRADS 1 (19.51%), 2 (64.22%), 3 (13.0%), 4 (3.08 %) y 5 (0.32%). Se corroboraron 4 casos con diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario (0.48%) con IMC de 35.51 kg/m². Se observó que el promedio de la distribución de conductividad va en aumento según el grupo de edad ($p < 0.01$). **Conclusiones:** La conductividad aumenta con la edad. La sensibilidad y especificidad de la electroimpedancia mamaria (MEIK) fue de 0.85 y 0.97, respectivamente. El 34.5% de las mujeres presenta obesidad, los casos positivos (0.48%) para carcinoma mamario presentan obesidad de tipo II.

Palabras clave: Electroimpedancia mamaria. Conductividad. Cáncer de mama.

Abstract

To know the effectiveness of the Electrical Impedance Mammography for the detection of Mammary carcinoma in women from 25 to 70 years of age. **Methods:** This is an observational epidemiological study, prospective cut cross-sectional screening in series. They were formed 4 groups according to the following ages: Group 1: 25 to 35 years, Group 2: 36-45 years,

Correspondencia:

*Blanca Murillo-Ortiz
E-mail: bomo907@hotmail.com

Fecha de recepción: 18-11-2018
Fecha de aceptación: 18-12-2018
DOI: 10.24875/RMM.M19000003

Disponible en internet: 00-00-2000
Rev Mex Mastol. 2019;9(1):20-28
www.revistamastologia.com

1870-2821 © 2019 Asociación Mexicana de Mastología, A.C. Published by Permanyer México SA de CV. This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Group 3: 46-55 years and Group 4: 56 to 70 years. All women aged ≥ 40 years were submitted to mammography of research (asymptomatic) and complementary ultrasound ≤ 40 years. In all those cataloged as Breast Imaging Reporting and Data System 4 or EIM 5 to a 10 biopsy was performed for histopathological diagnosis. **Results:** 615 patients were included, the mean age was (50.14 ± 9.90) years, the BMI was 29.14 ± 10 . In 109 (19.3%) women, normal weight was observed, weight (31.2%), with Obesity (34.5%), grade 1 (23%), grade 2: (8.5%) and Obesity Type 3: (3%). The diagnosis with Electrical Impedance Mammography was BIRADS 1 (19.51%), 2 (64.22%), 3 (13.0%), 4 (3.08%) and 5 (0.32%). Four cases were corroborated histopathological diagnosis of mammary carcinoma (0.48%) with a BMI of 35.51. He observed that the average conductivity distribution is increasing according to the age group ($p < 0.01$). **Conclusions:** Conductivity increases with age. The sensitivity and Specificity of the Electro Impedance Mammography (MEIK) was 0.85 and 0.97 respectively. 34.5% of women have obesity, positive cases (0.48%) for mammary carcinoma present Obesity type II.

Key words: Electrical Impedance Mammography. Conductivity. Breast cancer.

Introducción

El 2014 fue el año con la mayor incidencia de cáncer de mama en las mujeres mexicanas al registrar 28.75 nuevos casos por cada 100,000 mujeres de 20 años o mayores, reveló el Instituto Nacional de Estadística y Geografía. En México existe la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, que contempla tres medidas de detección: la autoexploración, el examen clínico de las mamas y la mastografía. La primera debe promoverse de forma tal que las mujeres la realicen a partir de los 20 años, el examen clínico a partir de los 25 años y la mastografía de los 40 a los 69 años, cada dos años¹.

El estándar de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres menores de 40 años es con el examen clínico periódico de las mamas, que, sin embargo, no se efectúa rutinariamente. La norma oficial mexicana indica efectuar mastografía en mujeres de 40 a 50 años con factores de riesgo de forma bianual². Globalmente, en nuestro país, el 46.7% de las mujeres con cáncer de mama son menores de 50 años. Además, cerca de la mitad de las mujeres con cáncer de mama (48.5%) se diagnostican en etapas localmente avanzadas (IIB a IIIC), y este porcentaje llega hasta el 60 a 70% en las menores de 40 años, en que la gran mayoría se detectan por la propia paciente. La autoexploración y el examen clínico son altamente subjetivos, tienen sensibilidad limitada y no detectan lesiones pequeñas. La autoexploración no ha mostrado disminuir la mortalidad en estudios de China y Canadá en grandes grupos de población estudiada^{3,4}.

Uno de los parámetros que se evalúa en el estudio mastográfico es la densidad mamaria, que es el resultado del tejido colágeno al ser atravesado por la radiación, el coeficiente de atenuación del tejido colágeno de la

glándula mamaria, y dependerá del porcentaje de tejido adiposo que tenga la glándula mamaria en estudio.

La densidad alta (C o D) es un factor que incrementa significativamente el riesgo de cáncer de mama, y el porcentaje de mujeres con alta densidad es mucho más frecuente en las mujeres premenopáusicas y en las posmenopáusicas que toman terapia hormonal de reemplazo⁵⁻⁷. En las mujeres con densidad mamaria alta, la eficacia de la mastografía es menor, por lo que se requiere efectuar un número mucho mayor de estudios complementarios (conos de compresión o ampliación, ultrasonidos) (tasa de llamado de 12 a 14%), ya que son catalogadas como BIRADS 0 o BIRADS 3.

Por todo ello, es particularmente importante poder contar con métodos que nos permitan seleccionar, en aquellas pacientes con densidad mamaria alta, las que tengan un riesgo alto de cáncer de mama, para someterlas a estudios complementarios y/o biopsias de mama con objeto de lograr diagnosticar cánceres en etapas tempranas que permitan obtener mejores probabilidades de curación con tratamientos menos costosos y mutilantes.

Electroimpedancia y conductividad eléctrica mamaria

Desde 1926 se conoce que existen cambios en la impedancia eléctrica de las células malignas. A través del cálculo de la conductividad eléctrica de los tejidos, se proporciona información sobre procesos fisiológicos y patológicos en la glándula mamaria, que permiten diagnosticar el riesgo de cáncer, enfermedad fibroquística, mastitis, involución fisiológica, evaluación de la lactancia, etc.⁸. La impedancia eléctrica permite ver la distribución de la conductividad del tejido biológico en varias secciones transversales de la glándula y detectar tumores visualizándolos como área con valores anormales de conductividad eléctrica. El principio es

sustentado en que los tumores malignos de la glándula mamaria muestran una conductividad eléctrica mucho mayor (habilidad del paso de la corriente eléctrica)^{9,10}, y que las diferencias en la conductividad entre las células benignas y malignas de la mama se basan en: contenido de agua y electrolitos (Na, Ca, K) relacionados a cambios hormonales y a la angiogénesis; cambios en el acomodo celular¹¹⁻²²; diferente resistencia impedancia eléctrica específica del tejido mamario normal y del cáncer de mama (2000 Ω /cm vs 660 Ω /cm)^{9,10}.

Desde 1997 han aparecido diferentes publicaciones en Alemania, EE.UU., Rusia, Canadá, China, Reino Unido y Portugal del uso de medición de impedancias eléctricas del tejido mamario como discriminante de lesiones benignas y malignas¹¹⁻²². En 2005, Stojadinovic, et al.²³ publicaron los resultados del primer ensayo clínico prospectivo con escaneo de impedancias eléctricas para la detección de cáncer de mama en mujeres jóvenes, y reportaron, con el uso de un equipo aprobado por la Food and Drug Administration de EE.UU. (T-Scan 2000 ED), la detección de 29 cánceres de mama en 1,103 mujeres menores de 50 años estudiadas (26.29%), con una sensibilidad del 50% y una especificidad del 90% en las mujeres de 40 años. Paradójicamente, demostraron que la eficacia fue mayor mientras más pequeño fuera el tumor, así, en los tumores menores de 10 mm, la sensibilidad fue de 92 a 100%, por lo que se planteó la posibilidad de usarlo no solo para discriminar el carácter benigno o maligno de un tumor sino como estudio de detección en mujeres con alta densidad mamaria para catalogarlas con alto riesgo de cáncer de mama y someterlas a estudios diagnósticos²⁴.

Este mismo año 2005, en Viena, Fuchsjaeger, et al.²⁵, con ese método, informaron de una sensibilidad del 100%, una especificidad del 83.3%, un valor predictivo positivo del 90.7% y un valor predictivo negativo del 82.6% en 128 lesiones catalogadas como BIRADS IV.

En Rusia, Cherepenin, et al.²⁶, en 2001, desarrollaron un dispositivo no invasor (MEIK), basado en electroimpedancia, que detecta los cambios en los tejidos con un 87.39% de precisión (sensibilidad del 84.93% y especificidad del 87.99%) y que utiliza algoritmos de reconstrucción de imágenes digitales, llamado electro-mamografía, y que corresponde a los sistemas de tomografía 3D²⁷.

En la actualidad, el equipo MEIK está disponible en México, con registro en COFEPRIS. Han desarrollado una categorización de riesgo de cáncer paralela al BIRADS de radiología, que denominan EIM⁵⁻¹⁰ (Tabla 1).

Tabla 1. Correspondencia de escalas BIRADS del American College of Radiology y de la escala de electroimpedancia mamográfica

Categoría BIRADS ACR		Escala EIM
BI RADS 0	Muestra insuficiente	Sin puntuación
BI RADS 1	Lesión no definida	0-1
BI RADS 2	Tumores benignos - Mamografía de rutina	2-3
BI RADS 3	Hallazgos probablemente benignos	4
BI RADS 4	Sospecha anormalidad - Biopsia	5-7
BI RADS 5	Alta sospecha de malignidad - Biopsia y Tratamiento	8-10

Para conocer, mediante la electroimpedancia mamográfica (MEIK), la distribución de la conductividad eléctrica en el tejido mamario en mujeres mexicanas, realizamos un estudio en mujeres aparentemente sanas de 25 a 70 años de edad que acuden al programa de tamizaje mamario.

Objetivo

Conocer la efectividad de la electroimpedancia mamográfica para la detección del carcinoma mamario en mujeres de 25 a 70 años de edad. Conocer la conductividad eléctrica por grupo de edad y su relación con la obesidad en mujeres mexicanas.

Material y métodos

Se trata de un estudio clínico, epidemiológico observacional, prospectivo de corte transversal de tamizaje en serie, en 615 mujeres de 25 a 70 años de edad, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación de Guanajuato de las distintas unidades de atención de primer y segundo nivel, Unidad Médica de Alta Especialidad (UAME) No. 1 Bajío y UAME No. 48.

El estudio fue realizado en acuerdo a la Declaración de Helsinki, aprobado por el comité local de investigación de la UMAE No. 1 Bajío (No. R 2017-). Todas las pacientes firmaron su carta de consentimiento informado para esta investigación. Se realizó una evaluación antropométrica (peso corporal, talla, porcentaje de grasa total).

Para analizar la distribución de la conductividad del tejido mamario de acuerdo con la edad se formaron 4

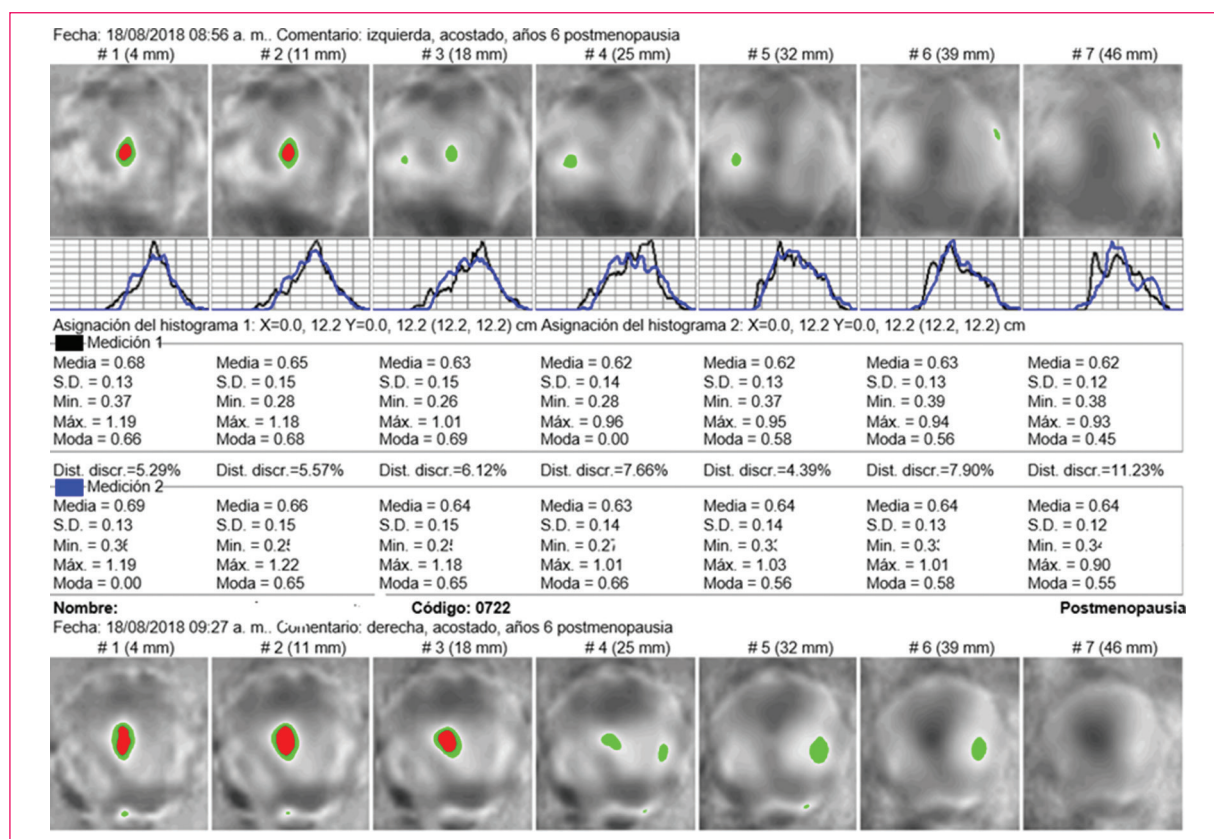


Figura 1. Electroimpedancia mamaria. Caso 722. Serie de 7 cortes de mama izquierda (superior). Serie de 7 cortes de mama derecha (inferior).

grupos, conformados de acuerdo a las siguientes edades: 25-35 años (grupo 1), 36-45 años (grupo 2), 46-55 años (grupo 3) y 56-70 años (grupo 4).

Todas las mujeres de ≥ 40 años fueron sometidas a mastografía de pesquisa (asintomáticas) y ultrasonido complementario, en las de < 40 años de edad se realizó ultrasonido Doppler.

Electroimpedancia

Se realizó la evaluación de imagen de impedancia de la glándula mamaria con el equipo mamógrafo computarizado de electroimpedancia MEIK v.5.6. (0.5mA, 50 kHz), desarrollado y fabricado por PKF SIM-Technika, el cual cuenta con registro vigente ante COFEPRIS. Para llevar a cabo el registro mamográfico se siguió el protocolo de acuerdo a las guías recomendadas internacionalmente. Después de que la paciente esté en reposo en decúbito dorsal, se procederá a la colocación de los electrodos. Para el registro de la conductividad se colocan dos electrodos: en el brazo derecho para analizar la

mama derecha y, posteriormente, en el brazo izquierdo para analizar la mama izquierda. La interpretación del estudio consiste en el análisis de la imagen que describe lo siguiente: contorno (deformación, hiperimpedancia), anatomía de la glándula mamaria (cambios anatómicos, desplazamiento de las estructuras internas, hiperimpedancia del área alrededor del foco), cambios locales de la conductividad eléctrica (área de hiperimpedancia, hipopimpedancia) y zona del seno galactóforo, que puede formar una imagen dilatada (Fig. 1).

Medición de conductividad: índice medio de conductividad eléctrica (histograma de distribución de la conductividad eléctrica, divergencia de distribución de la conductividad eléctrica y cambios locales de conductividad eléctrica).

Para conocer la sensibilidad y especificidad del estudio de mamografía con electroimpedancia, se realizó al inicio y, posteriormente, se analizó la concordancia con los estudios de imagen de mastografía y ultrasonido. El diagnóstico final se realizó mediante biopsia y estudio histopatológico.

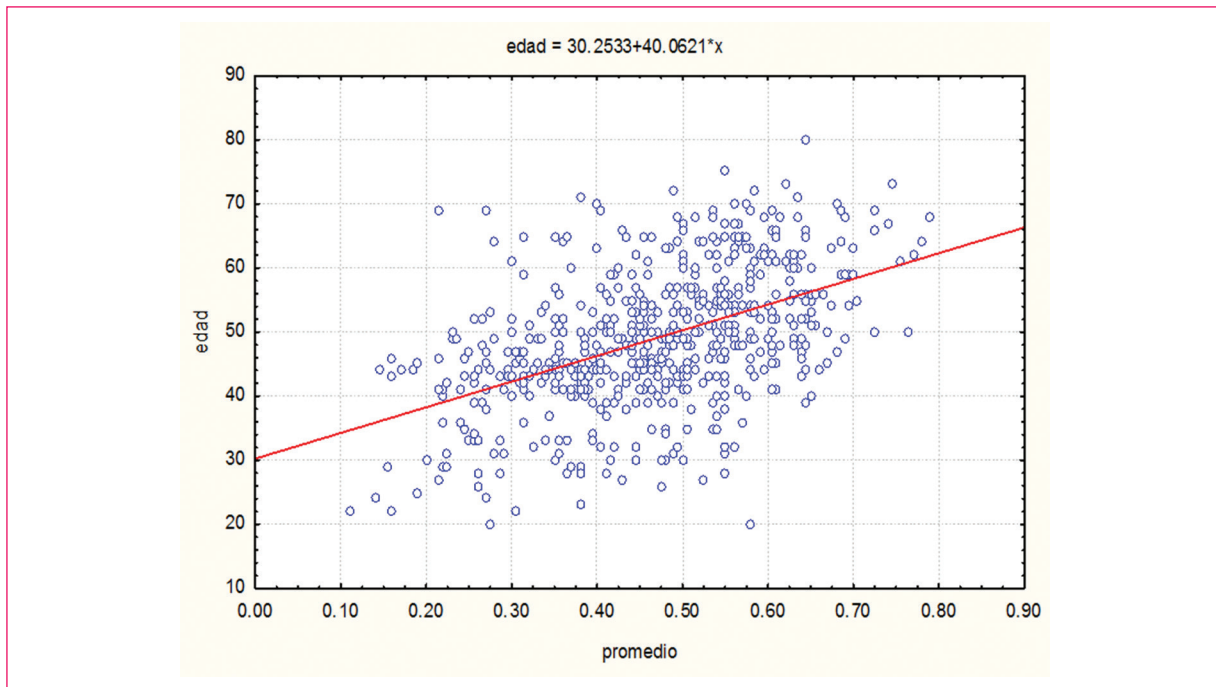


Figura 2. Correlación de la edad con la distribución de conductividad eléctrica.

Resultados

Se incluyeron las pacientes que se realizaron el tamizaje de cáncer de mama por electroimpedancia (MEIK) durante el periodo de enero a abril de 2018. El presente análisis reporta: grupo 1 (64 pacientes), grupo 2 (171 pacientes), grupo 3 (219 pacientes), grupo 4 (161 pacientes). La media de edad fue de 50.14 ± 9.90 años, el índice de masa corporal (IMC) fue de 29.14 ± 10.24 kg/m², la distribución antropométrica fue la siguiente: porcentaje de grasa corporal $37.46 \pm 6.94\%$, músculo $41.50 \pm 5.17\%$, agua $44.49 \pm 18.12\%$, grasa visceral $8.75 \pm 3.43\%$ y hueso $2.23 \pm 0.26\%$. En 109 (19.3%) mujeres se observó peso normal, sobrepeso en 176 (31.2%), obesidad en 195 (34.5%), grado I en 130 (23%), grado II en 48 (8.5%) y grado III en 17 (3%).

Al analizar la conductividad eléctrica en el tejido mamario de las pacientes, se observó que el promedio de la distribución de conductividad va en aumento según el grupo de edad ($p < 0.01$) (Fig. 2). El grupo 4, que corresponde a mujeres de 56 a 70 años, presentó la mayor conductividad, con una media de 0.54 ± 0.10 , y el grupo 1, que es el de las mujeres entre 25 y 36 años, presentó la conductividad más baja, de 0.36 ± 0.12 , con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). La diferencia en la distribución de la

conductividad entre glándulas mamarias del grupo total fue de 10.15 ± 5.18 , la conductividad en la mama izquierda fue de 0.48 ± 0.13 y en la de la derecha, de 0.49 ± 0.13 (Fig. 3).

En cuanto a la distribución del diagnóstico BIRADS con la mamografía por electroimpedancia MEIK, fue BIRADS 1 (120, 19.51%), BIRADS 2 (395, 64.09%), BIRADS 3 (80, 13.0%), BIRADS 4 (19, 3.08 %) y BIRADS 5 (2, 0.32%).

Se corroboraron por electroimpedancia 4 casos altamente sospechosos de malignidad (2 con BIRADS 4, y 2 con BIRADS 5), que se confirmaron con diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario (0.65%). Las pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario presentaron un IMC de 35.51 kg/m².

Enseguida se describe el caso de una paciente de 53 años, asintomática, a la exploración sin palpación positiva. A su ingreso se realizó un estudio de mamografía por electroimpedancia, posteriormente mastografía bilateral y ultrasonido. Se realizó biopsia por trucut con diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal.

Como se puede observar en la imagen, con la serie de 7 cortes de aproximadamente 7 mm cada uno (Fig. 4).

Anatomía mamaria con cambio señalado con marcador, de tipo ovalado con electroconductividad de 0.98, lo cual le hace una lesión de sospecha de malignidad, pues se encuentra por encima de 0.95 (Fig. 5).

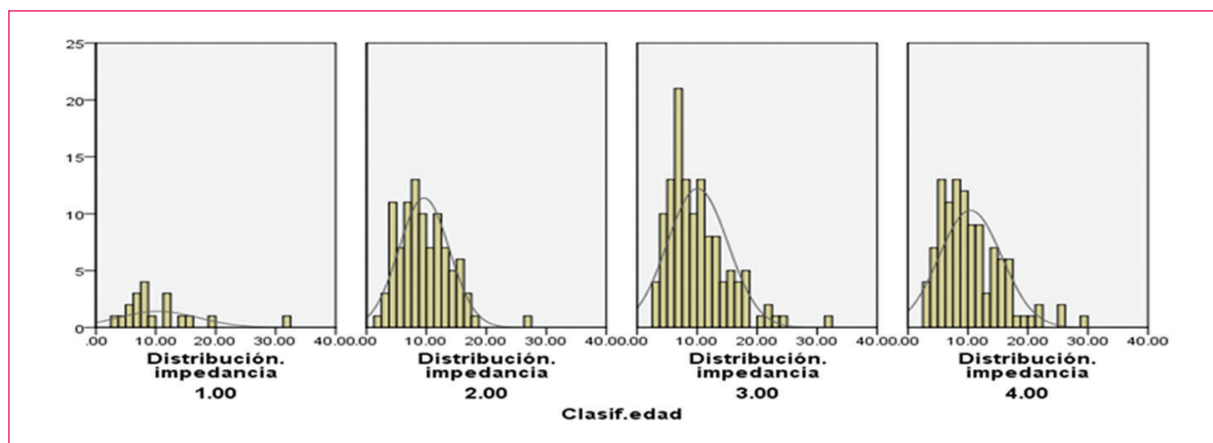


Figura 3. Distribución de la impedancia eléctrica por grupo de estudio.

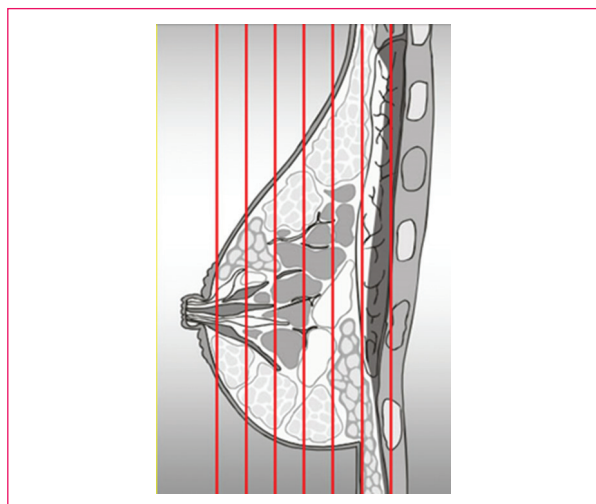


Figura 4. Se observa contorno mamario con extrusión en el radio de las 3 que desplaza la estructura mamaria y genera distorsión de la arquitectura. Desplazamiento de los conductos con ligera retracción grasa periareolar en el radio de las 3.

En la mastografía bilateral se describe composición de tejido tipo B. Nódulo en la mama derecha (no palpable) en intercuadrantes internos, margen espiculado de mayor densidad que el tejido glandular, distorsión de la arquitectura con retracción del margen anterior, con calcificaciones amorfas, puntiformes difusas bilaterales, muy sugerente de malignidad que amerita correlación histopatológica (BIRADS 5) (Fig. 6).

Con ultrasonido en escala de grises con transductor lineal de alta frecuencia, cortes radiales y no radiales identificándose: en línea de intercuadrantes internos radio 3, a 3 cm del pezón, se identifica un nódulo irregular, margen espiculado, hipoeico, con sombra

acústica posterior, eje mayor no paralelo al plano de la piel, vascularidad central a la aplicación del Doppler que mide 15 x 16 x 13 mm en su eje mayor a 16 mm de profundidad (Fig. 7).

Discusión

En las mujeres con densidad mamaria alta, la eficacia de la mastografía es menor, lo que requiere que se efectúen un número mucho mayor de estudios complementarios (conos de compresión o ampliación, ultrasonidos). Es importante poder contar con métodos que nos permitan seleccionar, en aquellas pacientes con densidad mamaria alta, las que tengan un riesgo alto de cáncer de mama, para someterlas a estudios complementarios y/o biopsias de mama con objeto de lograr diagnosticar cánceres en etapas tempranas.

La impedancia eléctrica permite ver la distribución de la conductividad del tejido biológico en varias secciones transversales de la glándula y detectar tumores visualizándolos como área con valores anormales de conductividad eléctrica.

Karpov, et al. demostraron que el aumento de los parámetros de electroconductividad con el envejecimiento es evidente y que existe una diferencia válida en la electroconductividad promedio de las glándulas mamarias durante la mastalgia en diferentes grupos de edad: «hasta 30»-«41-50» y «31-40»-«41-50» ($t_{1-3} = 5,05$; $p < 0,01$; $t_{2-3} = 3,02$; $p < 0,01$). En los grupos «hasta 30»-«31-40» la diferencia no es estadísticamente válida ($t_{1-2} = 0,9$; $p > 0,05$)²⁷.

Nuestro estudio analizó por grupos de edad la conductividad eléctrica, observando esta misma variable, se pudo confirmar que, en las mujeres mexicanas, los

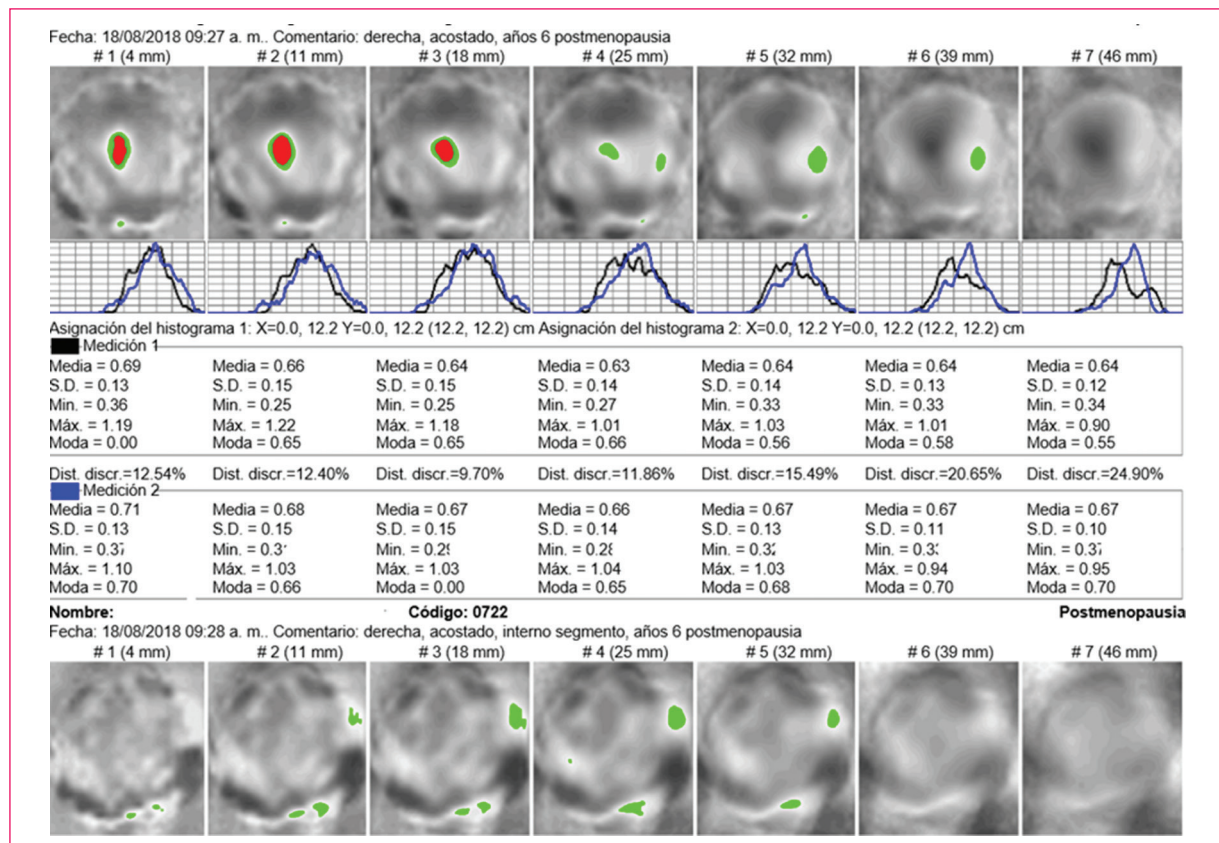


Figura 5. Electroimpedancia mamaria. Caso 722. Serie de 7 cortes de mama derecha (superior) con marcador ovalado. Serie de 7 cortes de mama derecha (inferior).

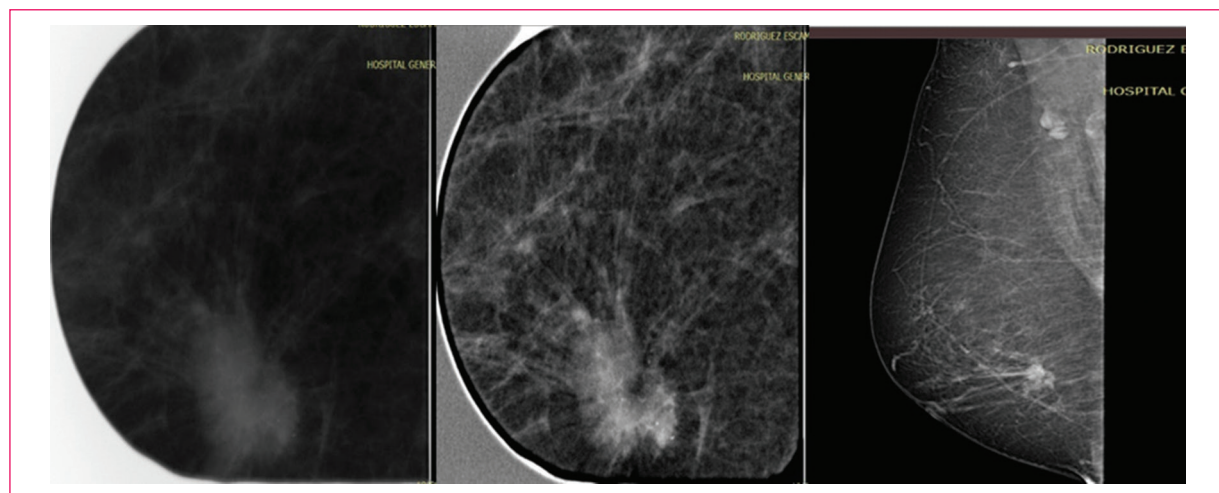


Figura 6. Mastografía bilateral se describe composición de tejido tipo B. Nódulo en la mama derecha en intercadrantes internos, margen espiculado.

cambios estructurales de la glándula mamaria al paso del tiempo se modifican de igual manera que en la población europea. Korjenevsky, et al. mencionan que la electroconductividad de las glándulas mamarias en

caso de mastalgia no depende del lado de escaneo ni de la posición de la paciente durante el examen. No se revelaron distinciones estadísticamente significativas en la electroconductividad de las glándulas

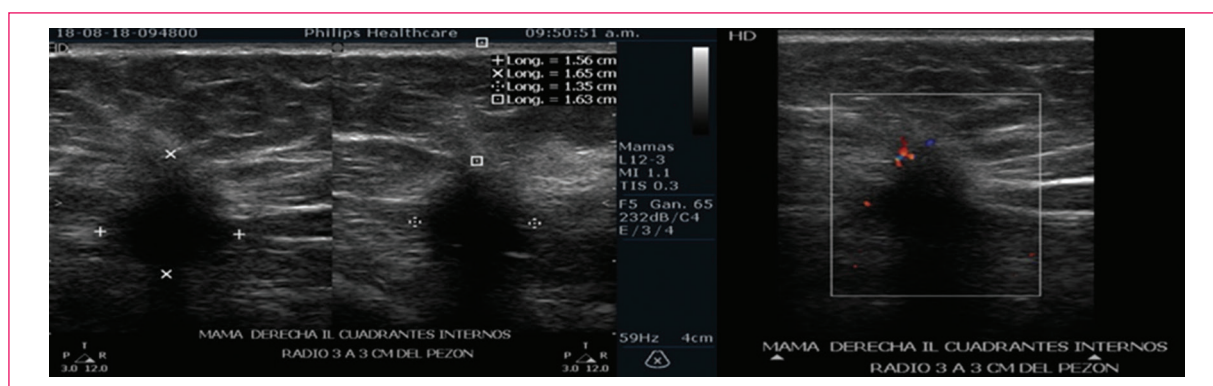


Figura 7. Ultrasonido en escala de grises, en línea de intercuerdas internas radio 3, a 3 cm del pezón, se identifica un nódulo irregular, margen espiculado, hipoecoico, con sombra acústica posterior, eje mayor no paralelo al plano de la piel, vascularidad central a la aplicación del Doppler.

mamarias durante el examen de mujeres con mastalgia en diferentes etapas del ciclo menstrual²⁸.

Al analizar y hacer la comparación de imágenes de electroimpedancia de las glándulas mamarias con mastalgia y mastopatía fibrosa quística de todos los grupos de edad, reveló presencia de tonos más oscuros de la escala de grises y áreas de hiperimpedancia en las imágenes de electroimpedancia de mujeres con mastopatía fibrosa quística, independientemente de la etapa del ciclo menstrual.

Después de analizar la electroconductividad durante varios períodos de edad, descubrimos la siguiente tendencia: la electroconductividad de las glándulas mamarias aumenta en mujeres sanas y en mujeres con mastalgia y mastopatía fibrosa quística, esto es estadísticamente válido y refleja la conexión de patologías cambios de tejidos en diferentes etapas de la evolución²⁹⁻³².

Pero la comparación de la electroconductividad de las glándulas mamarias en diferentes grupos clínicos reveló que, estadísticamente, las características de la electroconductividad son significativamente más bajas en los casos de mastopatía fibrosa quística y mastalgia comparados con asintomáticas.

En cuanto a la distribución del diagnóstico BIRADS con la mamografía por electroimpedancia MEIK fue BIRADS 1 (120, 19.51%), BIRADS 2 (395, 64.09%), BIRADS 3 (80, 13.0%), BIRADS 4 (19, 3.08 %) y BIRADS 5 (2, 0.32%). Se corroboraron por electroimpedancia 4 casos altamente sospechosos de malignidad (2 con BIRADS 4 y 2 con BIRADS 5) que se confirmaron con diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario (0.65 %). La sensibilidad y especificidad de la electroimpedancia mamaria (MEIK) fue de 0.85 y 0.97, respectivamente.

Las pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario presentaron un IMC de 35.51 kg/m². Muchas investigaciones se han orientado a establecer una asociación entre la obesidad y el cáncer de mama. Otro de los objetivos del estudio fue conocer la frecuencia de obesidad y su relación con el diagnóstico BIRADS por electroimpedancia, encontramos una asociación entre obesidad y presencia de carcinoma mamario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Mohar A, Maffuz AA, Reynoso N, Rodríguez-Cuevas S. Epidemiología del Cáncer mamario. En: Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Séptima Revisión. Colima 2017. Gaceta Mexicana de Oncología. 2017;16(Supl. 1).

2. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica de cáncer de mama. Secretaría de Salud; 2002. p. 23-4.
3. Thomas DB, Gao DL, Self SG, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1445-57.
4. Chiarelli AM, Majpruz V, Brown P, et al. The contribution of clinical breast examination to the accuracy of breast screening. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1236-43.
5. Throckmorton A, Rhodes DJ, Hughes KS, et al. Dense breasts: What do our patients need to be told and why. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3119-27.
6. Olsen AH, Bihmann K, Jensen MB, et al. Breast density and outcome of mammography screening: a cohort study. *British J Cancer.* 2009;100:1205-8.
7. Kerlikowske K et al. Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy. *JAMA Int Med.* 2013;173:807-16.
8. Lee C, et al. No evidence screening mammography should stop at age 75. *Medscape*; 2016.
9. Foster Kr, Schwan HP. Differences in conductivity between benign and malignant breast tissue based on water and electrolyte content. *Biomed Engineer.* 1989;17:25-104.
10. Morucci JP. Altered electrical conductivity due to changes in membrane permeability and polarization in breast tumors. *Biomed Engineer.* 1996;24:75.
11. Karpov A, Korotkova M, Mumtazuddin A et al. Seminar on electrical impedance potential mammography. *Biomed Engineer* 1996;24:4-6.
12. Faupel M, Vanel D, Barth V et al. Electropotential evaluation as a new technique for diagnosis of breast lesions. *Eur J Radiol* 1997;24:33-38.
13. Cuzick J, Holland R, Barth V et al. Electropotential measurements as a new diagnostic modality for breast cancer. *Lancet.* 1998;352:359-63.
14. Jossinet J, Schmitt M. A review of parameters for the bioelectrical characterization of breast tissue. *Am N Y Acad Sci.* 1999;873:30-41.
15. Da Silva JE, de Sá JP, Jossinet J. Classification of breast tissue by electrical impedance spectroscopy. *Med Biol Eng Comput.* 2000;38:26-30.
16. Malich A, Fritsch T, Anderson R et al. Electrical impedance scanning for classifying suspicious breast lesions: first results. *Eur Radiol.* 2000;10:1555-61.
17. Malich A, Bohm T, Facius M et al. Additional value of electrical impedance scanning: Experience of 240 histologically proven breast lesions. *Eur J Cancer.* 2001;37:2324-30.
18. Wersebe A, Siegmann K, Krainick U et al. Diagnostic potential of targeted electrical impedance scanning in classifying suspicious breast lesions. *Invest Radiol.* 2002;37:65-72.
19. Hope TA, Iles SE. Technology review: The use of electrical impedance scanning in the detection of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2004;6: 69-74.
20. Liu R, Fu F, Shi X et al. Frequency characteristic of diseased breast tissues detected by electrical impedance scanning. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2005;22:1090-1094.
21. Poplack SP, Tosteson TD, Wells WA et al. Electromagnetic breast imaging: Results of a pilot study in women with abnormal mammograms. *Radiology.* 2007;243:350-9.
22. Krouham AO, Martínez MC, Mizrahi CR. Magnetismo en Medicina. *Anales Médicos ABC.* 2011;56:91-8.
23. Stojadinovic A, Nissan A, Gallimidi Z et al. Electrical impedance scanning for the early detection of breast cancer in Young women: Preliminary results of a multicenter prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23:2703-15.
24. Stojadinovic A, Moskovitz O, Gallimidi Z et al. Prospective study of electrical impedance scanning for identifying Young women at risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;97:179-89.
25. Fuchsjaeger MH, Flory D, Reiner CS et al. The negative predictive value of electrical impedance scanning in BIRADS category IV breast lesions. *Invest Radiol.* 2005;40:478-85.
26. Cherepenin V, Karpov A, Korkenevsky A et al. 3D electrical impedance tomography (EIT) system for breast cancer detection. *Physiological Measurement.* 2001;22:9-18.
27. Korotkova M, Karpov A. Standards for electrical impedance mammography. In *Imaging of the Breast. Technical aspects and clinical implications.* Intech (Croatia); 2012. p.159-78, ISBN: 978-953-51-0284-7.
28. Gubler E. Calculation methods of analysis and recognition of pathological processes. 1978.
29. Karpov A, Cherepenin V, Korjenevsky V, Mazaletskaya A. Qualitative estimation of electro-impedance tomogram. 1st EPSRC Engineering Network Meeting. London, 1999.
30. Korjenevsky A, Cherepenin V, Kornienko V. Electric Mammograph with 3D visualization. 1st EPSRC Engineering Network meeting. London, 1999.
31. Pethig R. Dielectric and electronic properties of biological materials. New York: John Wiley and Sons; 1979.
32. Trokhanova O, Karpov A, Ochapkin M, Cherepenin V, A. Korjenevsky, V. Kornienko, Y. Kultyasov, Electro-impedance mammography testing at some physiological woman's periods. XI international conference on electrical bio-impedance. Oslo, Norway; 2001.

Longitud de los telómeros y obesidad en mujeres con cáncer de mama

Length of Telomeres and Obesity in Women with Breast Cancer

Blanca Murillo-Ortiz^{1*}, Sandra Martínez-Garza¹, David Suárez-García², Francisco García-Regalado¹ y Benjamin Aboytes-Ríos¹

¹Clinical Epidemiology Research Unit; ²Oncology Department. Mexican Institute of Social Security, León, Guanajuato, México

Resumen

Introducción: Recientemente, estudios epidemiológicos relacionan la presencia de obesidad con el riesgo de padecer cáncer de mama en la mujer posmenopáusica. El incremento en el riesgo se fundamenta en el efecto que tienen los niveles séricos elevados de estrógenos por la aromatización de la grasa periférica. La aromatización del tejido graso aumenta los niveles de estradiol y este ejerce un efecto en la expresión de una variedad de genes involucrados en la proliferación, la morfogénesis y la muerte celular programada. **Objetivo:** Conocer la relación entre la longitud del telómero con la obesidad y factores de riesgo en mujeres con carcinoma mamario. **Métodos:** Se trata de un estudio transversal descriptivo en 57 pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario en tratamiento oncológico. Se invitó a participar a las pacientes y, una vez firmado su consentimiento, se realizó la historia clínica y la evaluación nutricional, se tomó una muestra de sangre de 5 ml en ayunas para la extracción de DNA para la medición de la longitud de los telómeros mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. **Resultados:** La edad media fue de 58.74 ± 11.45 años. La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 30 kg/m^2 , el 51% tenían sobrepeso, el 40% obesidad, el 32% obesidad de grado II y el 26% obesidad de grado I, y el 9% tenían peso normal. El 44% se diagnosticó en etapa II B, el 50% en etapa III A. La estirpe histopatológica más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (58% de los casos) y el 54% con grado intermedio de malignidad. La longitud de los telómeros mostró una mediana de 2256.7 pb, (288.1-16844.42). No se pudo demostrar la relación entre la longitud del telómero y el IMC ($p > 0.05$). Pudo observarse un telómero más corto en el grupo más joven (30 a 39 años), comparado con pacientes de mayor edad (70 años y más), se observó una diferencia significativa (1488 ± 50 vs. 2103.85 ± 109 pb; $p = 0.001$). **Conclusiones:** El presente estudio mostró que el 90% de las pacientes tienen sobrepeso y obesidad y que no existe relación entre el IMC y la longitud de los telómeros. Lo que pudo observarse fue que, a menor edad, la longitud promedio de los telómeros fue menor, esta tendencia también se mostró en las pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia.

Palabras clave: Cáncer de mama. Telómeros. Obesidad. Índice de masa corporal.

Abstract

Introduction. Recently, epidemiological studies have linked the presence of obesity with the risk of breast cancer in post-menopausal women. The increase in risk is based on the effect of elevated serum levels of estrogen by the aromatization of peripheral fat. The aromatization of fatty tissue increases estradiol levels and this exerts an effect on the expression of a

Correspondencia:

*Blanca Murillo-Ortiz

E-mail: bomo907@hotmail.com

Fecha de recepción: 18-11-2018

Fecha de aceptación: 18-12-2018

DOI: 10.24875/RMM.M19000004

Disponible en internet: 00-00-2000

Rev Mex Mastol. 2019;9(1):29-36

www.revistamastologia.com

1870-2821 © 2019 Asociación Mexicana de Mastología, A.C. Published by Permanyer México SA de CV. This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

variety of genes involved in proliferation, morphogenesis, and programmed cell death. **Objective:** To know the relationship between telomere length with obesity and risk factors in women with mammary carcinoma. **Methods:** This is a descriptive cross-sectional study in 57 patients with a diagnosis of breast carcinoma in oncological treatment. The patients were invited to participate and once their consent was signed, a clinical history and nutritional assessment was made, a 5ml blood sample was taken in fasting for the extraction of DNA for the measurement of telomere length using real-time PCR. **Results:** The mean age was 58.74 ± 11.45 years. The median BMI was 30, 51% were overweight and 40% Obesity. 32% Obesity grade II, 26% Obesity grade I and 9% with normal weight. 44% were diagnosed in stage II B, 50% in stage III A. The most frequent histopathological strain was infiltrating ductal carcinoma in 58% of the cases and 54% with intermediate degree of malignancy. The length of the telomeres showed a median of 2256.7 bp, (288.1-16844.42). The relationship between telomere length and BMI could not be demonstrated ($p > 0.05$). A shorter telomere could be observed in the youngest group (30 to 39 years) compared to older patients (70 and over) a significant difference was observed (1488 ± 50 vs 2103.85 ± 109 pb, $p = 0.001$). **Conclusions:** The present study showed that there is no relationship between the BMI and the length of the telomeres. What could be observed was that at younger age the average length of the telomeres was lower, showing also this tendency in the patients who received treatment with Radiotherapy.

Key words: Breast cancer. Telomeres. Obesity. Body mass index.

Introducción

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en la mujer mexicana. En México, el cáncer de mama se presenta en promedio a los 52.5 años de edad, una década menos que en las mujeres de Europa occidental o de EE.UU. y Canadá, y, de ellas, del 13 al 16% son menores de 40 años, el doble de lo reportado en esos países. En nuestro país es una de las neoplasias de mayor importancia en salud pública, y ocupa en algunos estados el primer lugar entre las neoplasias más frecuentes que amenazan la vida de la población femenina. El 2014 fue el año con la mayor incidencia de cáncer de mama en las mujeres mexicanas, al registrar 28.75 nuevos casos por cada 100,000 mujeres de 20 años y más, reveló el Instituto Nacional de Estadística y Geografía¹.

Estrógenos y cáncer de mama

Los altos niveles séricos de estrógeno endógeno y, especialmente, estradiol (E2) están relacionados con el riesgo de padecer cáncer de mama. Los cánceres de mama humanos dependientes de las hormonas, estrógenos, especialmente 17β -estradiol (E2), un estrógeno biológicamente muy potente, contribuyen de manera importante al crecimiento y el desarrollo de las células del carcinoma.

En las mujeres, el estradiol proviene de fuentes diferentes antes y después de la menopausia. En mujeres premenopáusicas, el ovario o membrana granulosa de folículos dominantes es la fuente principal de estrógenos circulantes, después de la menopausia, los estrógenos son producidos principalmente por la conversión

de los andrógenos tanto de origen suprarrenal como ovárico, sobre todo de la zona reticular de la corteza suprarrenal. La conversión de andrógeno a estrona ocurre principalmente en tejidos periféricos, incluyendo la piel, el músculo, la grasa y el hueso. Esta conversión es catalizada por el complejo de la enzima aromatasa.

Esto indica la importancia biológica de las elevadas concentraciones *in situ* de estrógeno como consecuencia de la producción de estrógeno intratumoral. La aromatasa intratumoral tiene un papel importante en la conversión de los andrógenos séricos a estrógenos *in situ*, y sirve como una fuente de estrógenos, especialmente en la mujer posmenopáusica con obesidad y con cáncer de mamario².

Estrógenos y telómeros

Fisiológicamente, las respuestas a los estrógenos son mediadas en los tejidos específicos por 2 receptores de la familia de las hormonas nucleares, los receptores alfa y beta de estrógenos. Estos factores de transcripción son ligando dependientes de proteínas que son capaces de modular la expresión de una variedad de genes involucrados en la proliferación, la morfogénesis y la muerte celular programada³.

Los telómeros son estructuras que consisten en un número variable de secuencias repetidas (TTAGGG) en el extremo final de los cromosomas y tienen su papel en el mantenimiento de la estabilidad cromosómica⁴. La inestabilidad genómica tiene un papel importante en la carcinogénesis y es necesaria la transformación del tejido normal en cáncer. La inestabilidad genómica causada por el acortamiento del telómero es una

causa de esta inestabilidad y parece ser el evento crucial para el desarrollo de los cánceres de mama⁵.

Una diferencia fundamental en el comportamiento entre las células normales y las tumorales en cultivo es que las normales se dividen un número limitado de veces, es decir, exhiben senescencia celular, mientras que las tumorales usualmente tienen la habilidad de proliferar indefinidamente, son inmortales. La edad celular depende de la división celular y de su capacidad para poderlo hacer. Se ha encontrado que la pérdida progresiva de los telómeros al final de los cromosomas es un mecanismo importante para la edad celular⁶.

En los cultivos de células de ovario, cáncer de mama, se ha encontrado que los estrógenos regulan la actividad de la telomerasa, posiblemente por acción en el gen *TERT* o por acción indirecta través del *c-myc*. En modelos de ratones, se ha demostrado que el largo telomérico de las células de la glándula adrenal está acortado cuando se induce un modelo de ratón deficiente de estrógenos, y que el efecto se revierte después de un ciclo de 3 semanas de estímulo con estrógenos por reactivación de la enzima telomerasa⁷.

Tanto el acortamiento telomérico y la activación de la telomerasa parece que tienen roles paradójicos en la tumorigénesis humana. El acortamiento telomérico puede ser un mecanismo protector anticáncer que limita el número de divisiones celulares, mientras que la regulación hacia arriba de las líneas cancerígenas exitosas tiene la actividad de reactivar la telomerasa, con lo que llevan a la capacidad de continuar dividiéndose. Esto ha llevado a la idea de que es necesaria la actividad de la telomerasa para la mayoría (más no necesariamente) todos los tipos de cáncer avanzado y que los inhibidores pueden ser una estrategia de tratamiento⁸.

La relación entre los telómeros disfuncionales, la inestabilidad genética y la expresión alterada de los genes está implicada en los tumores con telómeros cortos con genomas más inestables y, consecuentemente, con la mayor posibilidad de expresión génica aberrante; mientras que los tumores con los telómeros más largos se espera que tengan alteraciones genómicas menores y con células que tengan menor capacidad de recurrencia, por lo que se sugiere que la longitud telomérica puede proveer un factor independiente para varios tumores sólidos, como el cáncer de mama⁸.

La actividad de la telomerasa se ha propuesto como un indicador de cáncer de mama, ya que se ha detectado en las lesiones invasivas, no así en las benignas.

En los estudios de cánceres invasivos, se ha encontrado que del 75 al 95% de los tumores demuestran actividad de la telomerasa, mientras que del 5 al 25% tienen actividad negativa. Se ha postulado también que la actividad de la telomerasa es adquirida durante la progresión tumoral a metástasis⁹.

Heaphy demostró que existe una asociación entre una supervivencia más larga en los pacientes con cáncer de mama y telómero más largo, que aquellos con telómero corto⁸. Se ha demostrado ampliamente que el valor pronóstico de la actividad de la telomerasa y la longitud telomérica predicen la supervivencia en los pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B. Varios factores inhiben la telomerasa, el tamoxifeno, que se usa como un agente antiestrogénico, también inhibe los niveles de telomerasa en las líneas celulares que tienen receptores estrogénicos positivos^{9,10}.

El incremento de la obesidad en la población mexicana se vuelve un factor importante de estudio en el tratamiento y pronóstico del cáncer de mama. Así mismo, también se ha relacionado como factor de riesgo importante para el desarrollo del cáncer de mama en la mujer mexicana. Por ello, consideramos importante conocer la relación que tiene con factores como son el largo del telómero y los niveles hormonales en pacientes con el diagnóstico de carcinoma mamario.

Objetivo

Conocer la relación entre la obesidad con la longitud del telómero y factores de riesgo en mujeres con carcinoma mamario.

Material y métodos

Se trata de un estudio transversal en 47 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en el Servicio de Oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No. 1 Bajío del Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México, en tratamiento oncológico. La edad promedio de las pacientes fue de 58.74 años, con diagnóstico realizado al menos 12 meses antes. Recibieron tratamiento con quimioterapia, radioterapia y se encontraban bajo tratamiento adyuvante con tamoxifeno. El estudio fue realizado de acuerdo a la Declaración de Helsinki y aprobado por el comité local de investigación de la UMAE No. 1 Bajío (No. R 2008-1001-67). Todas las pacientes firmaron su carta de consentimiento informado para esta investigación.

Se realizó una evaluación nutricia y antropometría (peso corporal, talla, porcentaje de grasa total).

Posteriormente, a cada paciente se le aplicó el cuestionario de recordatorio de alimentos para analizar los hábitos de alimentación.

Análisis de muestras de sangre

Se colectó una muestra de 4.5 ml de sangre con un ayuno de 8 horas, en un tubo con anticoagulante para la obtención del DNA para la cuantificación de la longitud de los telómeros.

Medición de la longitud de los telómeros

Para evaluar el envejecimiento celular se midió la longitud relativa telomérica a partir del ADN de leucocitos circulantes, se realizó por PCR cuantitativa en tiempo real para cada muestra de ADN, determinando la relación T/S donde T es el número de copias de la secuencia de repetición de los telómeros, y S el número de copias del gen constitutivo 36B4 de copia única, lo cual será proporcional a la longitud telomérica de acuerdo análisis validados previamente¹¹.

Se extrae el ADN de leucocitos circulantes, y se mide el largo del telómero por amplificación PCR con los primeros diseñados para la hibridación de los repetidos TTAGGG y CCCTAA. La concentración final de los reactivos para la PCR serán 0.2 Sybr Green I (Molecular Probes), 15 mM Tris-HCl pH 8.0, 50 mM KCl, 2 mM gCl₂, 0.2 mM de cada uno de los dNTP, 5 mM DTT, 1% DMSO and 1.25 U AmpliTaq Gold DNA polimerasa. La concentración final del primer: tel 1,270 nM; tel 2,900 nM. La concentración final del primer 36B4: de 36B4u, 300 nM; 36B4d, 500 nM. Las secuencias de primer (escritas 5'→3') son: tel1, GGTTTTTGAGG-GTGAGGGTGAGGGTGAGGGTGAGGGT; tel2, TCCC-GACTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTA; 36B4u, CAGCAAGTGGAAGGTGTAATCC; 36B4d, CCCATTCTATCATCAACGGGTACAA. Se obtuvo la relación T/S para calcular el largo telomérico^{12,13}.

Análisis estadístico

Todos los datos se presentaron como media $\pm$ error estándar de la media, y $p < 0.05$ fue considerado para indicar significancia estadística. Un modelo de regresión múltiple fue usado para analizar el IMC, la edad y la longitud de los telómeros. Se realizaron correlaciones mediante prueba de correlación de Pearson's para demostrar la asociación de la longitud de los telómeros y el IMC. El análisis fue realizado mediante el paquete estadístico Medcall 13.1.

Tabla 1. Frecuencia de Co-morbididades

Patología asociada	n	Porcentaje
Diabetes mellitus de tipo 2	2	8
Hipertensión arterial sistémica	10	40
Hipotiroidismo	1	4
Diabetes mellitus de tipo 2 más hipertensión arterial sistémica	12	48

Resultados

Características clínicas de las pacientes estudiadas

Se incluyeron 47 mujeres con diagnóstico de carcinoma mamario. La escolaridad entre las mujeres incluídas fue: 34% con nivel de primaria, 24% analfabetas, 22% con nivel de secundaria, 14% con bachillerato y solo el 6% con una licenciatura. El 69% eran casadas, el 20%, solteras, el 10%, viudas y el 8%, divorciadas. Su ocupación era: 37% amas de casa y 26% empleadas. El 78% eran multíparas y el 22% nulíparas. El 44% se diagnosticó en etapa II B, el 50%, en etapa III A, y la estirpe histopatológica más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (58% de los casos) y el 54% con grado intermedio de malignidad (Tabla 1).

Características antropométricas

El peso promedio fue de 71.30 ± 11.23 kg, talla 1.58 ± 0.05 m, de acuerdo al IMC, el 32% presentó obesidad de grado II, el 26% obesidad de grado I y el 9% presentó peso normal.

Encontramos que el 87.8% de las pacientes tuvieron hábitos alimentarios deficientes y el 12.2% tuvieron hábitos alimentarios regulares. En la dieta de las mujeres encuestadas, la frecuencia de consumo de alimentos nos demostró que de los 8 grupos de alimentos, el 44% no consumía alimentos del grupo de verduras y el 46% no consumía alimentos del grupo de frutas. El 92% de las pacientes consumía diariamente alimentos del grupo de grasas, el 86%, del grupo de cereales y el 76%, del grupo de azúcares.

Edad

La edad mostró una distribución normal, con una media de 58.74 años con una DS ± 11.45 años, con un mínimo de 33 y un máximo de 81 y un rango de 48 años. El 6.38% ($n = 3$) se encontraban entre los 30 y 39 años, el 12.77%

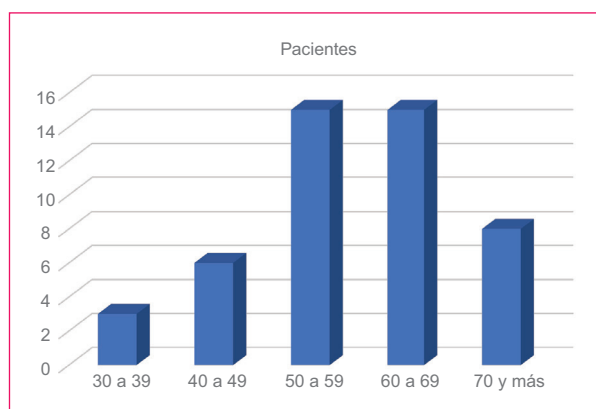


Figura 1. Distribución de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

(n = 6), entre los 40 y 49 años, el 31.91% (n = 15), entre los 50 a 59 años, el 31.91% (n = 15), entre los 60 y 69 años, y 17.02% (n = 8), entre los 70 años y más (Fig. 1).

Índice de masa corporal

La mediana del IMC fue de 30 kg/m², con un mínimo de 21.69 kg/m² y un máximo de 47.47 kg/m², y con un error estándar de 0.79. De las pacientes, el 51% tenían sobrepeso, el 40% obesidad y solamente el 9% se encontraban dentro de los parámetros normales.

Comórbidos

El 53.19% de las pacientes (n = 25), tenían algún comórbido en sus antecedentes patológicos, que se enumeran en la tabla 1.

Etapa clínica

De los 47 casos se pudo determinar el estadio del cáncer en 41 de las pacientes (87.23%), y la distribución es como se muestra en la tabla 2.

De las pacientes que se encontraban en etapa II, el 51% se encontraban en etapa II A, y el 49%, en etapa II B. De las pacientes en etapa III, 9 fueron etapa III A y 8 etapa III B. La estirpe histológica de las pacientes se distribuyó como se observa en la tabla 3. Presentando el mayor número de casos del tipo ductal (57.45%).

Tratamiento de las pacientes con cáncer de mama

El 89.9% de las pacientes fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, el 76.09% recibieron tratamiento con

Tabla 2. Etapa clínica al diagnóstico

Etapa	n	Porcentaje
I	2	4.88
II	15	36.59
III	17	41.46
IV	7	17.07

Tabla 3. Estirpe histológica de las pacientes con cáncer de mama

Tipo histológico	n	Porcentaje
Canalicular	7	14.89
Comedo	1	2.13
Ductal	27	57.45
Lobulillar	12	25.53

quimioterapia y el 52.13% fueron sometidas a radioterapia. El 40.43% de las pacientes con cáncer de mama se encontraban con tratamiento con inhibidor de la aromatasa de tercera generación (n = 19) y el 59.57% (n = 28) sin este tipo de tratamiento.

Presencia de actividad tumoral al momento del análisis

De las 47 pacientes con cáncer de mama, el 70.21% (n = 33) no tenían actividad tumoral demostrable en el momento del estudio.

Longitud de los telómeros

La longitud de los telómeros en las pacientes con cáncer de mama mostraron una mediana de 2256.7 pb, con un error estándar de 468.46, rango (288.1-16844.42) (Fig. 2).

Largo telomérico y edad

El largo telomérico por grupo de edad se muestra en la tabla 4, no existió diferencia por medio de ANOVA de una vía entre los grupos (F = 1.18 y p = 0.33).

El coeficiente de Spearman para la correlación entre el largo telomérico y la edad fue de -0.20, con R² = 0.014, un intercepto de 5310.29 y una pendiente de -34.29. Al comparar la longitud de los telómeros del

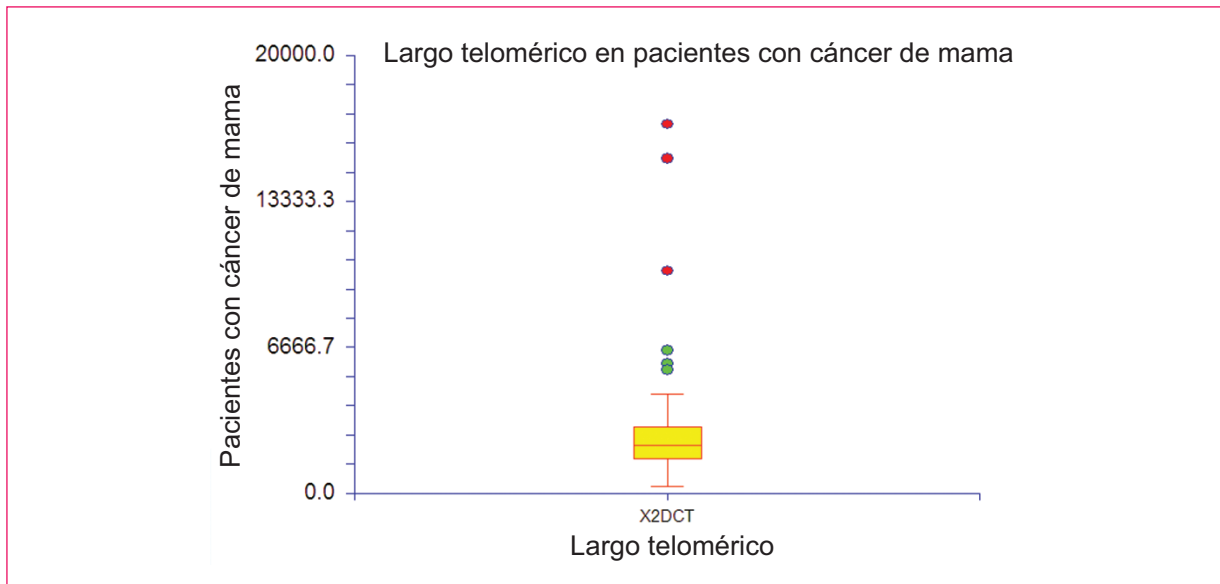


Figura 2. Longitud de los telómeros de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Tabla 4. El largo telomérico por grupo de edad

Grupo de edad	n	Mediana	Error estándar	Mínimo	Máximo	Rango
30 a 39	3	1488	1702.70	1332.57	6517.03	5184.46
40 a 49	6	2272.89	2364.75	1541.37	15286.81	13745.44
50 a 59	15	2469.49	214.70	1486.58	4513.4	3026.82
60 a 69	15	2375.06	394.72	288.01	5914.33	5626.32
70 y más	8	2103.85	1885.80	1052.79	16844.62	15791.83

grupo más joven (30 a 39 años) con las pacientes de mayor edad (70 y más), se pudo observar una diferencia significativa (1488 ± 50 vs. 2103.85 ± 109 pb; $p = 0.001$).

Largo telomérico y estado nutricional

De acuerdo al IMC, se consideró normal ($18-24.9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25-29.9 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($>30 \text{ kg/m}^2$). Mediante una prueba de Kruskal Wallis corregida, no se encontraron diferencias en el largo telomérico (T/S) de las pacientes con cáncer de mama entre los diferentes estados de nutrición (Fig. 3).

Se buscaron asociaciones entre la longitud del telómero y las variables que se describen en la tabla 5.

Discusión

Los resultados encontrados demuestran que la longitud de los telómeros de las pacientes con cáncer de

mama es significativamente más corta que la reportada en otros estudios en población sana. Esta situación que ha sido considerada casi como consenso por la mayoría de los investigadores¹², que han encontrado este hecho como un factor pronóstico para el desarrollo de cáncer, y justifican esto porque parece que el acortamiento telomérico es parte importante del proceso de progresión del cáncer al momento que el telómero llega a un punto crítico y los mecanismos de senescencia y reparación fallan, lo que lleva a una inestabilidad genómica y conversión cancerosa, a lo que sigue la reactivación de la telomerasa que ayuda a perpetuar la inmortalidad celular, aunque esto genera telómeros mucho más cortos que en las células sanas¹². Sin embargo, recientemente se ha demostrado que, en etapas tempranas, los telómeros encontrados en pacientes con cáncer de mama y de células renales son significativamente más largos que su comparación con controles sanos^{14,15}, lo que aparentemente contradice los

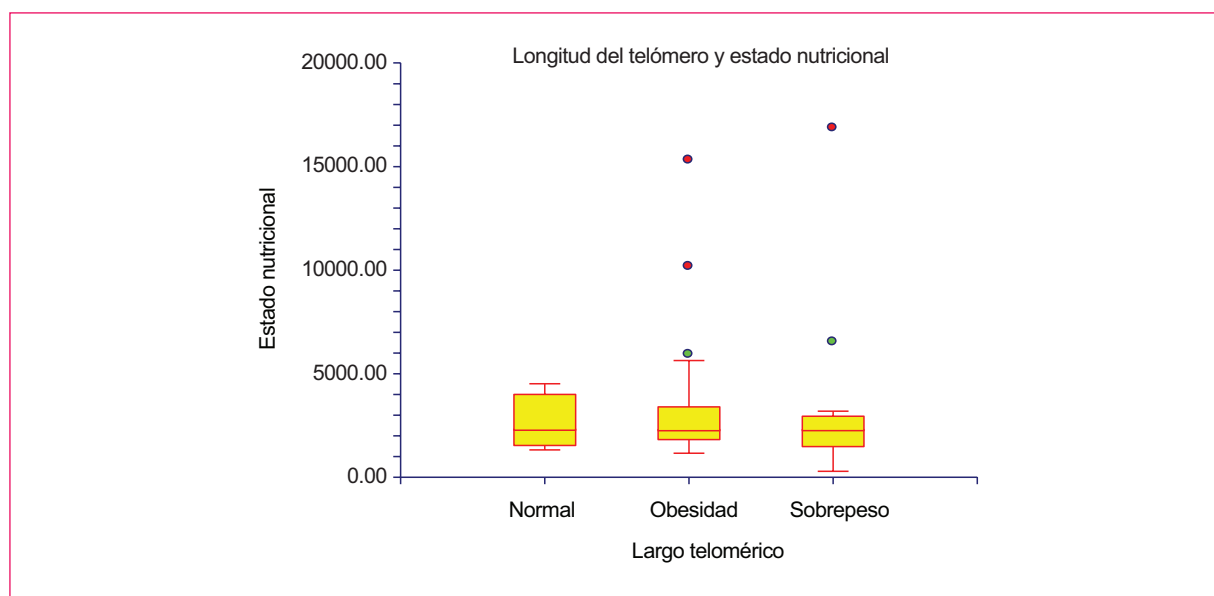


Figura 3. Comparación de la longitud de los telómeros entre los grupos con sobrepeso, obesidad y peso normal.

Tabla 5. Relación de la longitud de los telómeros con variables clínicas y tratamiento oncológico

Variable	Z	P
Presencia de comórbidos	-0.93	0.34
Tratamiento con Inhibidor de aromatasa	0.18	0.85
Repeticiones del polimorfismo de aromatasa	-0.97	0.33
Presencia de actividad tumoral	-0.12	0.89
Años de diagnóstico en el momento de la toma de la muestra	-1.04	0.29
Tratamiento con cirugía	0.45	0.64
Tratamiento con quimioterapia	-0.15	0.87
Tratamiento con radioterapia	1.40	0.07*
Estirpe histológica**	2.10***	0.55
Etapa clínica**	0.13***	0.98

*Se encontró una tendencia de que las pacientes sometidas a radioterapia tienen telómeros más cortos que aquellas que no fueron sometidas a dicho procedimiento.

**Prueba de Krustall Wallis.

***Estadístico X2

este acortamiento puede estar influenciado por el tratamiento del cáncer, ya que tanto la quimioterapia como la radioterapia causan daño al DNA, hasta la fecha no se sabe a ciencia cierta si esto puede tener efecto en los linfocitos y sus subpoblaciones¹⁵.

En nuestro caso también se trata de un estudio de tipo retrospectivo, con una mediana del diagnóstico de cáncer a la medición del telómero de 3 años, por lo que consideramos que el acortamiento telomérico de las pacientes con cáncer puede explicarse por el tiempo de evolución de la enfermedad, así como por el tratamiento recibido por las pacientes, aunque al momento del análisis no pudimos encontrar diferencia estadísticamente significativa al considerar el tiempo de diagnóstico como una variable que influya el largo telomérico.

El 76 y el 52% de las pacientes estudiadas ya habían recibido tratamiento con quimioterapia y radioterapia, respectivamente. Cuando Pooley, et al.¹⁶ mencionan algunos de los fenómenos que influyen que en estudios retrospectivos la longitud telomérica en los pacientes sea menor que en los controles, comenta que la quimioterapia y la radioterapia causan daño al DNA, pero no se sabe a ciencia cierta si esto puede tener efecto en los linfocitos y sus subpoblaciones, ya que en su estudio no encontró diferencias en pacientes que recibieron quimioterapia, terapia hormonal o radioterapia, relación que también se encontró ausente en nuestros resultados al considerar el tratamiento con la quimioterapia y la terapia con inhibidores de aromatasa, no así con la

resultados encontrados por Shen, McGath, De Vivo, etc., sin embargo, Pooley, et al.¹⁶, en un reciente estudio, han demostrado que existen diferencias en el largo telomérico de los diversos estudios al momento de considerar diseños retrospectivos, donde el largo telomérico se comporta de forma distinta. Se ha justificado que

radioterapia, ya que encontramos una débil asociación entre el uso de radioterapia y acortamiento telomérico ($p = 0.07$), relación que probablemente hubiera podido demostrarse con un mayor tamaño de la muestra.

Experimentos realizados por Misitini, et al. indican que el tratamiento con estrógenos induce la expresión *de novo* del *hTERT* y la actividad de la telomerasa en células epiteliales ováricas, con una cinética que sugiere que la regulación transcripcional del gen *hTERT* es hormonodependiente, aunque los resultados de Tanaka son contrarios a estos³.

Estos resultados, junto con las observaciones de De ViVo, han llevado a la conclusión de que el estradiol ya ha demostrado que regula a la alza la telomerasa *in vitro*; sin embargo, este mecanismo *in vivo* aún no se ha explorado¹⁷. Kyo, et al., en 1999, demostraron que cultivos celulares de células de cáncer de mama MCF 7 al momento de su cultivo y de agregárseles estradiol encontraron un incremento de la actividad de la telomerasa dentro de las primeras 6 horas, misma que persistió hasta 48 horas posteriores. Concluyendo que el gen que codifica para el *hTERT* es blanco de los estrógenos¹⁸.

En resumen, la obesidad es un factor importante de riesgo para desarrollar cáncer de mama. En las pacientes con este diagnóstico, se ha reconocido como un factor de mal pronóstico¹⁹⁻²³. En nuestra población de estudio pudimos observar que las mujeres de menor edad tuvieron un acortamiento de los telómeros. Este efecto puede ser atribuido a los posibles niveles de estradiol y, sumado al efecto de la aromatización de la grasa corporal, induce una pérdida en la longitud de los telómeros, lo que se atribuye como un peor pronóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Secretaría de Salud. Salud México 2002. Información para la rendición de cuentas. México, DF: Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño, SSA; 2003.
2. Hironobu Sasano, Takashi Suzuki, Taisuke Nakata, and Takuya Moriya. New Development in Intracrinology of Breast Carcinoma Breast Cancer 13:129-136, 2006.
3. Misitini S, Nanny S, Fontemaggi G, Cong YS, et al. Induction of hTERT Expression and telomerase activity by estrogens in Human Ovary Epithelium cells. Moll Cell Biol. 2000;20(11):3764-71.
4. Shen J, Terry MB, Gurvich I, Liao Y, Senie RT, Santella RM. Short Telomere Length and Breast Cancer Risk: A study in sister Sets. Cancer Res. 2007;67(11):5538-44.
5. Yan W, Zhibin H, Jie L, Zhanwei W, Jhinai T, Shui W, et al. A tandem repeat of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) and risk of breast cancer development and metastasis in chinese women. Carcinogenesis. 2008;29(6):1197-201.
6. Shay JW, Zou Y, Hiyama E, Wright W. Telomerase and cancer. Human Molecular Genetics. 2001;10(7):677-85.
7. Bayne S, Jones MEE, Li H, Pinto AR, Simpson ER, Liu J. Estrogen deficiency leads to telomerase inhibition, telomere shortening and reduced cell proliferation in the adrenal gland of mice. Cell Research. 2008;18:1141-50.
8. Heaphy CM, Baumgartner KB, Bisoffi M, Baumgartner RN, Griffith JK. Telomere DNA content predicts Breast cancer-Free Survival Interval. Clin Cancer Res. 2007;13(23):7037-43.
9. Umbricht CB, Sherman ME, Dome J, Carey LA, Marks J, Kim N, et al. Telomerase activity in ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. Oncogene. 1999;18:3407-14.
10. Elenitoba-Johnson. Complex Regulation of Telomerase Activity Implications for cancer Therapy. AJP. 2001;159(2):405-10.
11. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. Nucleic Acid Research. 2002;30(10):47-53.
12. McGath M, Wong JY, Micahud D, Hunter DJ, de Vivo I. Telomere Length, Cigarette Smoking, and Bladder Cancer Risk in Men and Women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(4):815-9.
13. Artandi SE. Telomeres, Telomerase, and Human Disease. NEJM. 2006;355(12):1195-7.
14. Svenson U, Nordfjäll K, Stegmayr B, Manjer J, Nilsson P, Tavelin B, et al. Breast Cancer Survival Is Associated with Telomere Length in Peripheral Blood Cells. Cancer Res. 2008;68(10):3618-23.
15. Svenson U, Ljungberg B, Roos G. Telomere Length in Peripheral Blood Predicts Survival in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Cancer Res. 2009;69(7):2896-901.
16. Pooley KA, Sandhu MS, Tyrer J, Shah M, Driver KE, Luben RN, et al. Telomere length in prospective and retrospective cancer case-control studies. Cancer Res. 2010;70(8):3170-6.
17. De Vivo I, Prescott J, Wong JY, Kraft P, Hankinson SE, Hunter DJ. A Prospective study of relative telomere length and postmenopausal breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers. 2009;18(4):1152-6.
18. Kyo S, Takakura M., Kanaya T., Zhuo W., Fujimoto K, Nishio Y, et al. Estrogen Activates Telomerase. Cancer Res. 1999;59:5917-21.
19. Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK, et al. Inflammation and Increased Aromatase Expression Occur in the Breast Tissue of Obese Women with Breast Cancer. Cancer Prev Res. 2011;4:1021-9.
20. Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA. Body mass and mortality after breast cancer diagnosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:2009-14.
21. Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? Breast Cancer Res Treat. 2008;111:329-42.
22. Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. Cancer Causes Control. 2002;13:325-32.
23. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, Hojris I, Jakobsen EH, Nielsen D, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2011;29:25-31.