



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**CÁNCER DE MAMA BILATERAL SINCRÓNICO O
METACRÓNICO DETECTADO POR RESONANCIA
MAGNÉTICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO
PRIMARIO DE CÁNCER DE MAMA**

**SYNCHRONOUS OR METHACHRONOUS BILATERAL
BREAST CANCER DETECTED BY MAGNETIC
RESONANCE IN PATIENTS WITH PRIMARY DIAGNOSIS
OF BREAST CANCER**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL
EN RADIOLOGIA**

AUTOR

LESLY GERALDINE ALBERCA JACINTO

ASESOR

DR. JORGE LUIS GUERRERO GIL

**LIMA – PERÚ
2022**

RESUMEN

El cáncer de mama presenta una alta prevalencia e incidencia en Perú, lo cual impacta de manera desfavorable en la salud de las mujeres que la padecen y en el sistema de salud, que continuamente busca alternativas de diagnóstico de alta sensibilidad e idoneidad. El uso de nuevas y sofisticadas tecnologías permiten su diagnóstico, control y tratamiento. Todas ellas disminuyen las tasas de mortalidad e incrementan su supervivencia, destacándose la resonancia magnética de mama (RMN de mama) como la técnica de imagen de precisión para la detección de multifocalidad, multicentricidad, y bilateralidad. Al mismo tiempo, su alta sensibilidad, la convierte en un método ideal a ser utilizada en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que acudieron al servicio de radiología de la Clínica Oncosalud. El objetivo del estudio es determinar la prevalencia del cáncer de mama bilateral sincrónico o metacrónico en pacientes con diagnóstico primario de cáncer de mama que acudieron a la Clínica Oncosalud durante el período 2009-2019 y su relación con la condición de mutación de los genes *BRCA1* Y *BRCA2*. Para ello se realizará un estudio descriptivo retrospectivo determinando la utilidad de la RMN con contraste para la detección de cáncer de mama bilateral sincrónico o metacrónico que acudieron a la Clínica Oncosalud durante 2009 a 2019.

Palabras claves: Cáncer de mama contralateral, cáncer de mama sincrónico, metacrónico.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer, es considerado un reto para la salud. Esta enfermedad tiene gran incidencia entre los diferentes tipos poblacionales a nivel mundial, sobre todo, en países con escasos recursos económicos y baja cobertura médica. La multiplicación rápida de células altera los diferentes mecanismos de división y apoptosis celular, exponiendo lesiones tumorales en cualquier parte del cuerpo, con la particularidad de fácil diseminación a otras partes del cuerpo (1).

El cáncer, es una enfermedad que denomina un conjunto de trastornos que afectan cualquier parte del organismo, por lo cual, se ha convertido en una causa importante de fallecimientos a nivel mundial (2). Según estimaciones aproximadamente nueve millones de personas mueren todos los años como consecuencia del cáncer, esto quiere decir que una de cada seis defunciones es debida a esta causa (3).

Las evidencias anteriores permiten mantener altas estadísticas de fallecimientos por esta causa. Más de dos millones de casos nuevos son diagnosticados cada año, siendo que, los individuos diagnosticados con cáncer de pulmón (1.8 millones) y cáncer anorrectal (935 000) los que más fallecen (4).

En 2018 fueron diagnosticados 3.8 millones de personas, de las cuales, fallecieron 1,4 millones. Son el cáncer de próstata (21,7%), pulmón (9,5%) y, colorrectal (8,0%) los más frecuentes en hombres, mientras que en mujeres son el cáncer de mama (25,2%); pulmón (8,5%) y colorrectal (8,2%) (4).

Se considera que los primeros documentos concernientes con el cáncer fueron encontrados hace más de 5 000 años en el papiro de Smith y de Ebers. En este documento, se describen unos 48 casos de cáncer, entre ellos uno que probablemente represente la primera descripción relacionada con la patología de mama (5). Los tumores de mama se caracterizan por un crecimiento incontrolado de células localizadas a nivel de la glándula mamaria en forma de bulto, tumor, masa o nódulo, principalmente en mujeres mayores de 50 años, aunque un grupo importante de alrededor del 10% son diagnosticadas antes de los 40 años, en tal sentido, se sospecha su presencia a cualquier edad (6,7).

De las evidencias anteriores se desprenden un grupo de factores relacionados con su aparición. En tal sentido se consideran la edad por encima de los 50 años; menarquía temprana o la menopausia tardía; el primer embarazo después de los 30 años; nuliparidad; obesidad o exposición a altas dosis de radioterapia. También, el antecedente de no amamantar con leche materna. Algunos tipos de enfermedades benignas de la mama y la presencia de cáncer de mama en uno o más familiares de primer grado, también son considerados factores de riesgo. El estilo de vida, la dieta rica en grasa animal, el consumo de alcohol y la escasa actividad física son considerados de interés para su ocurrencia (6).

Durante el año 2020 fueron reportadas con cáncer de mama más de 2 millones de mujeres, de ellas, 685 000 fallecieron y 7,8 millones diagnosticadas durante el año 2015, aún vivían. La comunidad científica internacional lo considera como el cáncer con mayor prevalencia e incidencia a nivel global, aunque con variabilidad según zona geográfica (4). Actualmente, el 16% de las mujeres tienen más posibilidades de presentar una patología de mama, que, en otras partes del cuerpo, motivo suficiente para que sea considerado el tipo más frecuente de cáncer en mujeres a partir de la pubertad (8,9). En América del Norte representa el tipo más frecuente entre las mujeres, excluyendo el cáncer de piel con una prevalencia del 13% y una incidencia del 19%. Según organismos internacionales, alrededor de 339.250 casos nuevos de cáncer de mama serán diagnosticados en Estados Unidos durante el año 2022, de los cuales unos 43.250 fallecerán. (10).

Estos datos permiten inferir una variación global de su incidencia, con tasas de 46.3 x 100 mil y una tasa de mortalidad de 13x100 mil mujeres (11). En países de América del Norte con tasas normalizadas por edad es de hasta 99,4 por 100 mil mujeres, (8) en España es del 17% (6); en México ronda el 15% (12). En Ecuador la incidencia es del 9.9 y la prevalencia del 5.6. Por su parte Perú exhibe tasas de incidencia superior a 10.5 y una prevalencia del 5,6 (8).

En otras palabras, se considera una enfermedad de patología múltiple al no encontrarse una asociación directa con algún factor de riesgo o enfermedad viral. No muestra signos ni síntomas patognomónicos en mujeres desde edades tempranas, por lo cual hace más difícil su diagnóstico (13). En tal sentido, autores

como Vázquez (14), hacen referencia a un grupo importante de alteraciones epigenéticas que alteran el fenotipo y el ADN celular de una determinada célula, de tal manera, que estos cambios son heredables. Aunque no producen cambios en la secuencia al nivel del genoma, si ocurre una interconexión importante de mecanismos que favorecen el desarrollo anormal de las glándulas mamarias producto de la metilación genética, las modificaciones de histonas, los ARNs pequeños no codificantes y los ARN antisentido.

Dentro de los síntomas y signos de mayor sospecha, son considerados, a) Presencia de un tumor duro, pétreo indoloro y de rápido crecimiento; b) Retracción, grietas u hoyuelos en la piel y, c) Enfermedad loco-regional avanzada como, piel de naranja o signos inflamatorios sin infección local. Sus signos tardíos se destacan por ulceración; lesión eczematososa de la aréola; formación de una coraza con retracción e implantes nodulares de la piel; presencia de adenomegalias duras o pétreas e indoloras y la telorragia o salida de sangre por el pezón, generalmente unilateral y uniorifical (15).

Por ello, las actividades de diagnóstico temprano, junto al uso de nuevas y sofisticadas tecnologías permiten su diagnóstico, control y tratamiento. Todas ellas disminuyen las tasas de mortalidad e incrementan su supervivencia. Por consiguiente, el tamaño de la tumoración, la propagación a ganglios linfáticos o vascular están asociadas a signos de mal pronóstico (13).

Teniendo en cuenta las altas tasas de incidencias, las mejoras en el tratamiento y la supervivencia por encima de 10 años, se produce un incremento entre 2-11% de ocurrencia del cáncer de mama bilateral de tipo sincrónico o metacrónico según el tiempo de diagnóstico. En tal sentido, el cáncer de mama bilateral de tipo sincrónico es considerado, cuando se diagnostican de manera simultánea en ambas mamas o en un período de seis meses posteriores al diagnóstico, en tanto que el tipo metacrónico, se diagnostica entre 6 meses y 10 años después del primer diagnóstico (16,17).

Aquellas mujeres con mutaciones a nivel de los genes *BRCA1* o *BRCA2* aumentan el riesgo de enfermarse entre un 57% y un 49% respectivamente, del mismo modo

tienen riesgo 4,5 y 3,4 veces mayor de cáncer a nivel de la otra mama (18). Por otro lado, aquellas con historia anterior de este tipo de tumor, su riesgo oscila entre 1,5 a 2 veces superior al resto de las mujeres (19) .

No obstante, a estas evidencias, el cáncer de mama puede ser diagnosticado y tratado a tiempo, siempre que se utilice de manera oportuna la tecnología adecuada. En este sentido, se destacan varias técnicas de imagen, mamografía, ecografía y resonancia magnética, esta última, capaz de localizar lesiones que se habían mantenido ocultas a otros métodos de imagen (20).

La resonancia magnética de mama es para algunos, una técnica adicional en el diagnóstico mamario, no obstante, es el método de imagen más exacto para la detección de multifocalidad, multicentricidad, y bilateralidad. Su sensibilidad aumenta con medios de contrastes como es el uso de gadolinio, capaz de brindar información acerca del comportamiento y agresividad tumoral. Al mismo tiempo, estudia toda la anatomía de la mama y las estructuras adyacentes, incluyendo las axilas y la pared torácica sin utilización de radiaciones ionizantes, por lo cual, aporta diversidad de información con una alta sensibilidad (21).

De las evidencias anteriores, se desprende el interés por estudiar y establecer estrategias relacionadas con el diagnóstico del cáncer bilateral de mama tipo sincrónico o metacrónico mediante la utilización de resonancia magnética de mama con contraste en mujeres que acudieron a la Clínica Oncosalud en el periodo comprendido entre los años 2009-2019, ya que ello impacta directamente sobre la planificación de tratamiento y sobre la morbilidad y mortalidad que presentan posteriormente.

2. OBJETIVOS

a) Objetivo general

Determinar la prevalencia del de cáncer de mama bilateral sincrónico o metacrónico en pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer primario de mama que acudieron al

departamento de radiología de Clínica Oncosalud durante el período 2009-2019 y su asociación con presencia de mutación de los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

b) Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de casos de cáncer de mama bilateral sincrónico diagnosticados mediante resonancia magnética dedicada en pacientes con diagnóstico primario de cáncer de mama que acudieron a la Clínica Oncosalud durante el período 2009-2019.

2. Determinar la prevalencia de casos de cáncer de mama bilateral metacrónico diagnosticados mediante resonancia magnética dedicada en pacientes con diagnóstico primario de cáncer de mama que acudieron a la Clínica Oncosalud durante el período 2009-2019.

3. Analizar descriptivamente la presencia de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* encontradas en las pacientes con cáncer de mama bilateral incluidas en este estudio.

4. Determinar si existe asociación entre el cáncer de mama bilateral y la presencia de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* encontradas en nuestra serie.

5. Caracterizar la población mediante variables de edad al momento del diagnóstico de cáncer de mama primario, edad al diagnóstico del cáncer de mama bilateral, intervalo de tiempo de aparición del segundo primario, inmunofenotipo, tipo histológico, grado de diferenciación, antecedentes familiares de cáncer de mama, antecedente de presencia de mutación de *BRCA1/2* familiar o propio de la paciente y etapa clínica.

3. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño de estudio: Estudio transversal, observacional, descriptivo, retrospectivo.

b) Población: La población de estudio estará formada por las pacientes con cáncer de mama evaluadas con imágenes de resonancia magnética dedicada con contraste adquiridas entre 2009 y 2019 en el servicio de radiología de Clínica Oncosalud

c) Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mujeres sin restricción de edad, con diagnóstico de cáncer de mama que cuenten con imágenes de resonancia de mama adquiridas en evaluaciones consecutivas en los últimos diez años, en las que se pueda determinar la ocurrencia de cáncer de mama bilateral y clasificar de acuerdo a temporalidad menor de 6 meses (cáncer sincrónico) y metacrónico (al determinado después de 6 meses de la presentación inicial).
2. Lesiones captadoras masa y no masa de contraste en la mama contralateral descritas en el informe radiológico de los estudios de resonancia magnética de mama con contraste realizadas en Clínica Oncosalud.
3. Reporte de patología consignando histología, inmunofenotipo, grado de diferenciación del cáncer de mama primario índice y del segundo cáncer de mama.
4. Variables sociodemográficas de edad, paridad, lactancia materna, de edad al momento del diagnóstico de cáncer de mama primario, edad al diagnóstico del cáncer de mama bilateral, intervalo de tiempo de aparición del segundo primario, inmunofenotipo, tipo histológico, grado de diferenciación, antecedente de cáncer

de mama familiar en primer grado, antecedente de presencia de mutación de *BRCA1/2* familiar o propio y etapa clínica disponibles en expediente clínico.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes con mastectomía bilateral tras diagnóstico inicial.
2. Pacientes con reconstrucciones con prótesis o colgajo bilateral, o procedimiento quirúrgico que distorsione la arquitectura del parénquima mamario remanente.
3. Pacientes con resonancia de mama con enfermedad inflamatoria o infecciosa regional mamaria con afectación severa de las partes blandas.
4. Resonancias de mama con secuencias incompletas o ya no disponibles en PACS.

d) Muestra

Tomando como referencia el promedio de estudios de resonancia de mama que realiza el servicio de radiología de Clínica Oncosalud que son 20 mensuales, hacen un total de 2400 en diez años (2009-2019).

Aplicamos la fórmula para cálculo de muestra en estudios con variable cualitativa, población finita, considerando en 11% la prevalencia máxima reportada de cáncer bilateral de mama, considerando un nivel de confianza ($1-\infty$) del 95%, precisión (d) del 3%, obtenemos un tamaño muestral de 356 estudios de resonancia, considerando además un porcentaje de pérdidas del 15%, obtenemos que nuestra muestra ajustada a pérdidas es de 419 estudios de resonancia que deben ser incluidos.

$$n = \frac{N Z^2 pq}{d^2 (N - 1) + Z^2 pq}$$

n = tamaño de la muestra
 N = tamaño de la población
 Z = valor de Z crítico, calculado en las tablas del área de la curva normal. Llamado también nivel de confianza.

p = proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia
 q = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1 -p).

d = nivel de precisión absoluta. Referido a la amplitud del intervalo de confianza deseado en la determinación del valor promedio de la variable en estudio.

Se realizará un muestreo aleatorio sistemático, mediante una lista numerada de los estudios de resonancia de mama que cumplen criterios de inclusión y exclusión de los más antiguos a los más recientes, siendo el intervalo de muestreo $k=6$ ($N/n=2400/419$), se elegirá el primer caso de entre las primeras 6 resonancias y una vez elegido el caso se le sumará 6 consecutivamente hasta obtener la muestra completa. Pudiendo integrar la totalidad de los estudios de resonancia de mama presentes en PACS si esto aumenta la significancia del estudio, así como si es pausable la disponibilidad de tiempo de ejecución según cronograma establecido.

e) Definición operacional de variables. Ver anexo 1.

f) Procedimientos técnicos

La población de estudio se identificará a través del departamento de estadística considerándose a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que

cuentan con estudios de resonancia de mama con contraste adquiridas durante el periodo del 2009 al 2019. Los estudios de RMN de mama con contraste serán evaluados en conjunto con dos médicos radiólogos de Oncosalud con experiencia mayor a 3 años en este rubro.

Se incluirán los casos que cumplan criterios de inclusión y exclusión; siendo revisados por el alumno residente y los dos radiólogos certificados en imagen mamaria, los que examinarán las secuencias del protocolo de resonancia de mama institucional adquiridos en un equipo SIEMENS Abanto de 1.5T con bobina específica para mama, dentro del protocolo de adquisición de imágenes se incluyen las secuencias T2WI TIRM en axial y coronal, T2WI TSE y T1WI TSE en axial con ancho de ventana(Field of view, FOV) de 280 a 320mm y grosor de corte < 3mm, DWI con valores b de 50, 400 y 1000, con cálculo del mapa ADC cualitativo. La evaluación dinámica, está integrada con secuencias 3D eco gradiente T1 con un grosor de 1mm antes y después de la administración de sustancia de contraste paramagnético (gadolinio) obtenidas en 6 grupos (un grupo sin contraste y los siguientes cinco grupos con contraste) con un intervalo de un minuto entre cada uno. Se consignará la presencia de cáncer de mama bilateral en la ficha de recolección de datos, describiendo morfología, tamaño, realce al contraste de los cánceres de mama; consignando también del expediente clínico las variables de edad al momento del diagnóstico de cáncer de mama primario, edad al diagnóstico del cáncer de mama bilateral, intervalo de tiempo de aparición del segundo primario, inmunofenotipo, tipo histológico, grado de diferenciación, paridad, lactancia, antecedentes familiares de cáncer de mama, antecedente de presencia de mutación de *BRCA1/2* familiar o propio de la paciente y etapa clínica.

g) Aspectos éticos del estudio

Nuestro estudio es retrospectivo de análisis de imágenes y expediente clínico que no incluye intervención farmacológica ni procedimental sobre los pacientes, no se realizará consentimiento informado por escrito, sin embargo, será sometido a comité de ética institucional y de la universidad, obteniendo su aprobación antes de su ejecución

h) Plan de análisis

Se expresará en porcentaje la prevalencia de cáncer de mama bilateral. Se clasificarán de acuerdo con el intervalo de tiempo transcurrido hasta la aparición del cáncer bilateral determinando las frecuencias de cáncer sincrónico (menor de 6 meses) y metacrónico (mayor a 6 meses).

Se consignarán medidas de resumen de variables cuantitativas: edad al diagnóstico del cáncer de mama, edad al diagnóstico del cáncer bilateral, diámetro mayor de la lesión mamaria expresadas en media, mediana, desviación estándar, valor mínimo y valor máximo.

Se caracterizará la población mediante variables cualitativas de paridad, lactancia, antecedente de cáncer familiar de mama en primer grado, presencia de mutación del gen *BRCA1/2* familiar o propio del paciente presentando, se clasificará el cáncer bilateral según histología, inmunofenotipo, grado de diferenciación, etapa clínica, expresando las observaciones en porcentajes.

Se describirán los cánceres de mama encontrados por la resonancia de acuerdo con su morfología (oval, redondeado, irregular), tipo de realce (masa y no masa) determinando las frecuencias de presentación de estos.

Se aplicará la prueba de chi-cuadrado para probar las diferencias en la frecuencia de cáncer de mama bilateral con y sin la presencia de mutación del gen *BRCA1/2*.

Se calculará las razones de probabilidad (OR) para cáncer de mama bilateral en esta población de estudio; considerando valores de p inferiores a 0,05 como estadísticamente significativos. Los datos serán trasladados a una hoja de recolección utilizando el programa Excel de Microsoft Office, versión 2021, también se utilizará el programa estadístico, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versión 24), serán representadas las variables por medio de gráficos de barras o pasteles y caja y bigotes según naturaleza de la variable, logrando la exposición de los resultados de manera clara y concisa, en base al análisis obtenido, comparándolos con otros estudios similares en la discusión. Finalmente se realizarán las conclusiones y se expondrán las recomendaciones de ser necesarias.

4. Referencias bibliográficas

1. Osorio N, Bello C, Vega L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. Rev Cubana Med Gen Integr:2020;36(2): p. 1-13, e1147.
2. García J, Morales G, García M. Cáncer de mama: una revisión para el cirujano general. ReciMundo:2020; 4(2): p. 237-249.
3. Barrios E, Garau M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y Uruguay, aspectos. Rev An Facultad Med.2017; 4(1): p. 9-46.
4. Organización Mundial de la Salud. OMS: Cáncer de mama. Datos y cifras. Washington. DC. OMS. [en línea]: 2021. [actualizado el 26 de marzo de 2021; citado el 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
5. Cruz L, Morales E. Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama. Gaceta Mexicana de Oncología [en línea]:2014; 13(2): p. 124-133.
6. Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM: Cáncer de mama. Madrid, España. [en línea]: 2020. [actualizado el 7 de febrero de 2020; citado el 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=0>.
7. Amin M, Greene F, Borde S, et al. La Octava Edición del Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC: continuar construyendo un puente desde un enfoque basado en la población a un enfoque más "personalizado" para la estadificación del cáncer. Cancer J Clin:2017; 67(2): p. 93-99.
8. Organización Mundial de la Salud. OMS: Cáncer de mama: prevención y control. Ginebra. Suiza. [en línea]: 2017. [citado el 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>.
9. Organización Mundial de la Salud. OMS: Estadísticas del Cáncer. Washington. DC. [en línea]: 2017. [citado el 10 de marzo de de 2022]. Disponible en: www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html.
10. Organización Panamericana de la Salud. OPS: El cáncer de mama. Mes de sensibilización sobre el cáncer de mama. Washington. DC. OPS. [en línea]: 2021. [actualizado el 25 de octubre de 2021; citado el 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/eventos/cancer-mama-mes-sensibilizacion-sobre-cancer-mama>.
11. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN: Cáncer hoy. Washington. DC. GLOBOCAN [en línea]:2018. [citado el 10 de marzo de 2022]. Disponible desde: <https://gco.iarc.fr/>.

12. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI: Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama. México. DC. INEGI. [en línea]: 2017. [citado el 10 de marzo de 2022]. Disponible en: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/mama2016_0.pdf
13. Alcaide M, Rodríguez C, de Reyes S, et al. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. *Cir andal*:2021; 32(2): p. 155-159.
14. Vásquez I, Fernández E, Márquez J, et al. Epigenética del cáncer de mama. *Rev Mex Mastol*:2020;10(2): p. 39-47.
15. Sciuto-Valera P. Cáncer de mama. *Clin Quir Fac Med UdelaR*:2018; p. 1-10.
16. Pan B, Xu Y, Dong Y, et al. The prognostic comparison among unilateral, bilateral, synchronous bilateral, and metachronous bilateral breast cancer: A meta-analysis of studies from recent decade (2008-2018). *Cancer Med*:2019; 8(6): p. 2908-18.
17. Lv M, Zhang X, Shen Y, et al. Clinical analysis, and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine*:2017; 96(17): p. e6799.
18. Allue M, Domingo M, Chóliz J, et al. Cáncer de mama contralateral y recurrencia en portadoras BRCA1/2 y no portadoras con alto riesgo de cáncer de mama hereditario tras mastectomía bilateral. *Cir. España*:2020; 98(10): p621-617.
19. Kang E, Kim S. The Korean hereditary breast cancer cancer study: Review and future perspectives. *J Breast Cancer*:2013;16(3):245-253.
20. Gascón A, Onofre J, Londoño I, et al. El valor de la resonancia magnética de mama en pacientes con diagnóstico de cáncer. *Anales de Radiología México*:2014; 13(4): p. 384-403.
21. Bernal C. Resonancia magnética con secuencia potenciada en difusión aplicada al cáncer de mama: camino de un futuro más predictivo y menos invasivo. [Tesis doctoral]. Zaragoza, España: Universidad de Zaragoza. 2015.
22. Giuliano A, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer. J Clin*:2017; 67(4): p. 290-303.

5. Presupuesto y cronograma

a. Presupuesto Autofinanciado

DETALLE	CANTIDAD	V. UNITARIO	V. TOTAL
Hojas Papel Bond	2	3,50	7
Lápiz	10	0.5	5.00
Carpetas	4	0,25	1,00
Tinta de impresión	2	0,25	2,00
Internet	5	35	175.00
Flash Memory	2	5,00	10
Copias	1	10,0	10
Anillados	800	0,06	48
Empastado	1	10	10
Movilización	2	100	200
Costo Total			455.00

El integro de este estudio será financiado por la autora, contando además con el trabajo ad honoren que efectuarán los dos radiólogos expertos al momento de evaluar las imágenes de resonancia de mama incluídas.

b. Cronograma

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES AÑO 2022							
ACTIVIDADES	Meses						Responsable
	2022	2022	2022	2022	2022	2022	
	Abr.	May.	Jun.	Jul.	Ago.	Sep.	
Redacción del protocolo de trabajo de graduación y elaboración y/o selección del instrumento de recolección de datos.							
Presentación y aprobación del protocolo de trabajo de graduación							
Recolección de los datos							
Análisis e interpretación de los datos			X				
Elaboración y presentación de la información							
Redacción de las conclusiones y recomendaciones							
Entrega del informe final							

6. Anexos

Anexo 1. Operacionalización de variables

Variabl e	Definición conceptual	Definición operacional	Dime nsión	Indicador	Tipo de variable	
Edad al primer diagnóstico o de cáncer mamario	Edad al momento del diagnóstico de cáncer unilateral	Número de años, cumplidos al momento de la medición	Edad	Años reflejados en la historia clínica	Cuantitativa continua	
Tiempo transcurrido entre el diagnóstico o índice y el segundo cáncer de mama	Tiempo transcurrido desde el primer diagnóstico hasta el momento del diagnóstico del segundo	Número de días, meses, años transcurridos hasta el diagnóstico.	Tiempo	Días, meses años transcurridos hasta el diagnóstico	Cuantitativa continua	
Edad al segundo diagnóstico o de cáncer mamario	Edad al momento del diagnóstico de cáncer bilateral	Número de años, cumplidos al momento de la medición	Edad	Años reflejados en la historia clínica	Cuantitativa continua	
Antecedentes heredo familiares oncológicos de mama en primer grado	Miembros de la familia vivos o finados que hayan tenido cáncer de mama	Miembros de la familia vivos o finados que hayan tenido cáncer de mama	Antecedentes patológicos familiares	Antecedentes Si No	Cualitativa dicotómica	
Antecedentes de presencia de mutación BRCA1/2 familiar o propio del paciente	Miembros de la familia vivos o finados que tengan mutación BRCA1/2	Miembros de la familia vivos o finados que tengan mutación BRCA1/2	mutación BRCA1 /2	Antecedentes Si No	Cualitativa dicotómica	
Carcinoma bilateral	Diagnosticado en ambas mamas al	Diagnóstico por RMN de	Diagnóstico	Carcinoma bilateral sincrónico	Cualitativa dicotómica	

sincrónico	mismo tiempo o hasta 6 meses después del diagnóstico del primer tumor	carcinoma bilateral sincrónico		Si No		
Carcinoma bilateral metacrónico	Diagnóstico de la segunda neoplasia de mamas pasados 6 meses y hasta 10 años después del diagnóstico del primer tumor	Diagnóstico por RMN de carcinoma bilateral metacrónico	Diagnóstico	Carcinoma bilateral metacrónico	Cualitativa dicotómica	
Tipo histológico de primer cáncer de mama	Tipo histológico según OMS y reporte de patología	Tipo histológico según OMS y reporte de patología	Diagnóstico	Ductal Lobulillar Mixto	Categórica	
Tipo histológico del segundo cáncer de mama	Tipo histológico según OMS y reporte de patología	Tipo histológico según OMS y reporte de patología	Diagnóstico	Ductal Lobulillar Mixto	Categórica	
Grado de diferenciación del primer diagnóstico o de cáncer de mama	Escala de medición celular en el cáncer de mama ductal infiltrante y todas sus variantes (excepto carcinoma medular) de formación de túbulos, grado nuclear, número de mitosis. Reportado por el patólogo.	Escala de medición celular en el cáncer de mama ductal infiltrante y todas sus variantes (excepto carcinoma medular) de formación de túbulos, grado nuclear, número de mitosis.	Escala	Grado (puntos) G-I: 3 a 5 G- II: 6 a 7 G- III: 8 – 9	Cualitativa ordinal	
Grado de diferenciación del segundo diagnóstico o de cáncer de mama	Escala de medición celular en el cáncer de mama ductal infiltrante y todas sus variantes (excepto carcinoma medular) de formación de	Escala de medición celular en el cáncer de mama ductal infiltrante y todas sus variantes (excepto carcinoma	Escala	Grado (puntos) G-I: 3 a 5 G- II: 6 a 7 G- III: 8 – 9	Cualitativa ordinal	

	túbulos, grado nuclear, número de mitosis. Reportado por el patólogo.	medular) de formación de túbulos, grado nuclear, número de mitosis.				
Inmunofenotipo del primer cáncer de mama	Inmunofenotipo según expresión de receptores celulares	Inmunofenotipo según expresión de receptores celulares	Inmunohistoquímica	Luminal a Luminal b Herb-neu puro Triple negativo	Categórica	
Inmunofenotipo del segundo cáncer de mama	Inmunofenotipo según expresión de receptores celulares	Inmunofenotipo según expresión de receptores celulares	Inmunohistoquímica	Luminal a Luminal b Herb-neu puro Triple negativo	Categórica	
Lactancia	Si paciente dio de amamantar	Si paciente dio de amamantar	Lactancia materna	SI NO	Cualitativa dicotómica	
Paridad	Paridad: número de gestaciones, abortos, hijos vivos	Paridad: número de gestaciones, abortos, hijos vivos	Fórmula gineco-obstétrica	Fórmula gineco-obstétrica	Cuantitativa discreta	
Morfología del primer cáncer de mama	Morfología según representación en resonancia contrastada	Morfología según representación en resonancia contrastada	Forma	Oval Redondeada Irregular	Categórica	
Morfología del segundo cáncer de mama	Morfología según representación en resonancia contrastada	Morfología según representación en resonancia contrastada	Forma	Oval Redondeada Irregular	Categórica	
Tamaño primer cáncer de mama	Dimensión mayor en la RMN medida con caliper de la plataforma Enterprise	Dimensión mayor medida en mm	Diámetro mayor según caliper	Extensión en mm	Continua	
Tamaño segundo cáncer de mama	Dimensión mayor medida en la RMN con caliper de la plataforma Enterprise	Dimensión mayor medida en mm	Diámetro mayor según caliper	Extensión en mm	Continua	
Tipo de realce primer cáncer de mama	Tipo de realce de la lesión según BIRADS 5	Tipo de realce de la lesión según BIRADS 5	Realce	Masa No masa	Cualitativa dicotómica	

Tipo de realce del segundo cáncer de mama	Tipo de realce de la lesión según BIRADS 5	Tipo de realce de la lesión según BIRADS 5	Realce	Masa No masa	Cualitativa dicotómica	
Etapas clínicas	Código utilizado para sistematizar la extensión del cáncer, en este caso mamario, con la finalidad de homologar el lenguaje médico. La etapa clínica tiene un significado pronóstico por lo que nos ayuda a individualizar tratamientos	Según la clasificación del Sistema de la American Joint Committee on Cancer staging system, séptima edición		Tx T0 Tis Tis (CDIs) Tis (Paguet) T1 T1mi T1a T1b T1c T2 T3 T4 T4a T4b T4c T4d	Cualitativa ordinal	

Anexo 2. Estadificación anatómica del cáncer de mama. [adaptado de AJCC (22)]

Estadio	Tumor primario	Nódulos linfáticos regionales	Metástasis
0	Tis	NO	M0
IA	T1 (incluye T1mi)	NO	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1 (excluye N1mi)	M0
	T1 (incluye T1mi)	N1 (excluye N1mi)	M0M0
	T2	N0	
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Toto T	N3	M0
IV	Todo T	Todo N	M1

Anexo 3. Recursos Humanos

Apellido y Nombre	Institución	Cargo o responsabilidad
Dra.	Univ. Cayetano Heredia	Investigadora
Dr.	Clínica Oncosalud	Médico Radiólogo
Dr.	Clínica Oncosalud	Médico Radiólogo

Anexo 4. Hoja de observación

VARIABLES	
Edad al primer diagnóstico de cáncer mamario	
Tiempo transcurrido entre el diagnóstico índice y diagnóstico de cáncer de mama bilateral	
Antecedentes de cáncer de mama familiar primer grado	
Antecedentes de mutación del gen <i>BRCA1/2</i> propio o familiar en primer grado.	
Carcinoma bilateral sincrónico	
Carcinoma bilateral metacrónico	
Histología del primer cáncer de mama	
Histología del segundo cáncer de mama	
Grado de diferenciación del primer cáncer de mama	
Grado de diferenciación del segundo cáncer de mama	
Inmunofenotipo del primer cáncer de mama	
Inmunofenotipo del segundo cáncer de mama	
Lactancia	
Paridad	
Morfología de primer cáncer de mama por resonancia	
Morfología de segundo cáncer de mama por resonancia	
Tamaño del primer cáncer de mama por resonancia	

Tamaño del segundo cáncer de mama por resonancia	
Tipo de realce de la lesión 1 por fase dinámica de resonancia	
Tipo de realce de la lesión 2 por fase dinámica de resonancia	
Estadio clínico del primer cáncer de mama	
Estadio clínico del segundo cáncer de mama	