

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**“Perfil Epidemiológico de cáncer de mama HER-2
positivo en pacientes atendidos en el Hospital
Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a
Junio del 2015”**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

Presentado por:

APARICIO CERNA, Yanira

Director de la Tesis:

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas

Asesor de la Tesis:

Lucy Elena Correa López

Lima – Perú

2016

AGRADECIMIENTO:

Este trabajo de tesis realizado en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, lugar donde finalice el Internado, me ha permitido aprovechar la experiencia de personas que deseo agradecer.

En primer lugar, al Dr. William Woolcott Crispin, un especial agradecimiento, por haberme confiado este trabajo de investigación, por su valiosa dirección, apoyo, disponibilidad y generosidad para compartir experiencia y amplio conocimiento sobre la ejecución de esta tesis, y de esta forma haber encaminado hacia su finalización.

A mi Asesora de tesis, Lucy Correa, por su apoyo y confianza en mi trabajo, además de su capacidad para guiar mis ideas.

A Ustedes mi mayor reconocimiento y gratitud.

Dedicatoria:

A Dios, por haberme permitido llegar hasta este momento tan importante de mi formación profesional, por haberme brindado salud para lograr mis objetivos.

A mi padre Fidel, por darme una carrera para mi futuro, porque a pesar de que a veces estamos lejos, siento que estas siempre conmigo, sé que este momento es muy especial para ti, y la admiración que siento por ti es mi motivo para poder realizar todos mis objetivos.

A mi madre Martha, por el amor que me das, por los consejos, valores, por creer en mí y por tu incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo, por ser luchadora en todo momento, y nunca haberte rendido.

A mi hermano Juan, porque te quiero infinitamente.

RESUMEN

Objetivo: Determinar el perfil epidemiológico del cáncer de mama HER2- positivo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015. **Material:** revisión retrospectiva de fichas de notificación, (Directiva Sanitaria de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer. Registros Hospitalarios) de 34 pacientes con cáncer de mama HER 2 – positivo entre Junio del 2012 a Junio del 2015, en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, en la Unidad de cáncer de mama y patología mamaria. **Resultados:** la edad media fue de 48 años (11,76%), el tamaño tumoral más frecuente fue de 2 a 5 cm (47,06%), el grado histológico más frecuente corresponde a pobremente diferenciado (64,71%), el mayor porcentaje (61,76%) no tuvo recurrencia local, el mayor porcentaje (94,12%) no tuvo metástasis, el tratamiento más frecuente fue el de terapia doble (50,00%), que incluye mastectomía radical y quimioterapia. **Conclusiones:** La clasificación del cáncer de mama basada en parámetros inmunohistoquímicos (IHQ) permite una mejor definición del pronóstico.

Palabras Clave: *Cáncer de mama, HER2 – positivo.*

ABSTRACT

Objective: To determine the epidemiological profile of HER2-positive breast cancer patients treated at the National Hospital Hipolito Unanue between June 2012 to June 2015. **Material:** Notification forms retrospective review (Sanitary Epidemiological Surveillance Directive Cancer Registries hospital) of 34 patients with breast cancer HER2 - positive from June 2012 to June 2015, the National Hipolito Unanue Hospital in Unity breast cancer and breast disease. **Results:** The mean age was 48 years (11.76%), the most common tumor size was 2-5 cm (47.06%), the most common histologic grade corresponds to poorly differentiated (64.71%), the highest percentage (61.76%) had no local recurrence, the highest percentage (94.12%) had no metastases, the most common treatment was to double therapy (50.00%), including chemotherapy and radical mastectomy. **Conclusions:** The classification of breast cancer based on parameters immunohistochemical (IHC) allows a better definition of the forecast.

Keywords: *Breast cancer, HER2 - positive.*

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer es la principal causa de muerte a escala mundial, se le atribuyen 7,6 millones de defunciones ocurridas en todo el mundo en el 2015. La neoplasia más común entre las mujeres en el mundo es el de mama, pues representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Debido al incremento de este mal en el Perú, los índices del cáncer de mama son preocupantes pues cada año aparecen más de 8 mil nuevos casos.

Raúl Velarde Galdós, director médico de la Liga Contra el Cáncer, manifestó que hay en promedio 34 casos de cáncer de mama por cada 10 mil habitantes en el Perú. Sin embargo, agregó que en Lima se estarían presentando entre 100 y 120 casos por cada 100,000 habitantes. “Esto es alarmante porque estamos con tasas similares a Nueva York o Chicago, donde se tienen los índices mundiales más altos de la enfermedad”, manifestó el galeno.

Por su parte, José Manuel Cotrina Conchán, jefe del Departamento de Cirugía de Mamas y Tumores Blandos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), reveló que el 18 % de casos de cáncer de mama se está presentando en mujeres menores de 40 años en nuestro país.

Algunos autores señalan que los tumores que aparecen en edad avanzada son menos agresivos que los que aparecen en pacientes jóvenes. Además, al relacionar la edad al momento del diagnóstico y la supervivencia en el cáncer de mama, observa que en pacientes menores de 30 años y mayores de 49 años, el pronóstico es menos favorable. De otro lado, las pacientes con retraso en el diagnóstico inferior a 3 meses tienen mejor supervivencia a los 5, 10 y 15 años que las que inicio el tratamiento después de 3 a 6 meses.

La presencia o ausencia de compromiso metastásico en los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante en cuanto al riesgo de recurrencia y sobrevida global tras cirugía radical. Refieren que la sobrevida alcanzada a 5 años para aquellas pacientes con

cáncer de mama y axila negativa es mayor en pacientes premenopáusicas que en posmenopáusicas.

Tanto el diámetro tumoral como la afectación ganglionar tienen una acción independiente pero aditiva como indicadores del pronóstico de supervivencia. Pacientes con cáncer de mama y axila negativa con diámetros tumorales menores o iguales a 1 cm tienen mejor pronóstico de supervivencia que aquellas pacientes con diámetros tumorales mayores de 1 cm. Por otra parte, si aumenta la afectación ganglionar, la supervivencia disminuye. Señalan que el pronóstico guarda correlación significativa con el grado nuclear o histológico del tumor en pacientes con cáncer de mama y axila negativa, siendo la frecuencia de recurrencia y muerte por la enfermedad mayor en el caso de tumores con grado bajo de diferenciación.

El tratamiento de conservación de la mama en la actualidad es un método adecuado de terapia primaria para la mayoría de mujeres con cáncer de mama en estadios I y II. Sin embargo, algunos hallazgos indican que las pacientes con cáncer de mama y axila negativa sometidas a tratamiento local, presentan tasas de recurrencia a los 5 y 10 años del 25 y 43%, respectivamente. Por ello, algunos autores refieren que la terapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia en este grupo.

En este sentido la clave es la prevención y detección precoz, asimismo los despistajes preventivos de cáncer de mama para poder detectar esta enfermedad a tiempo, y así poder reducir el porcentaje de esta neoplasia en nuestro país.

Esta tesis comprende las siguientes partes: Capítulo I: Problema de investigación, capítulo II: Marco Teórico, capítulo III: Variables, capítulo IV: Metodología, capítulo V: Resultados y Discusión, capítulo VI: Conclusiones y Recomendaciones.

ÍNDICE

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	9
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	12
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	12
1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	13
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	13
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	13
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	14
2.2 BASES TEÓRICAS.....	22
2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES	71
CAPÍTULO III: VARIABLES.....	73
3.1 VARIABLES: INDICADORES	73
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA.....	75
4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	75
4.2 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN.....	75
4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA	75
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	76
4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS	76
4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	77
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	78
5.1 RESULTADOS	78
5.2 DISCUSIÓN	97
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	99
CONCLUSIONES.....	99
RECOMENDACIONES.....	100
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101
ANEXOS	105

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama representa un gran problema sanitario. En términos generales, se ha observado un aumento global en su incidencia, lo que pudiera ser debido al desarrollo de campañas más intensas de detección, sin embargo, existe evidencia de que se está produciendo un incremento real, cuyas causas son en gran parte desconocidos. (1)

El cáncer de mama es un problema de salud pública a nivel mundial; afecta tanto a países desarrollados como a países en vías de desarrollo, constituyéndose como el tipo de cáncer más común entre las mujeres. Así, el cáncer de mama es la causa más frecuente de muerte relacionada a cáncer en mujeres, existiendo altas tasas de mortalidad en países con ingresos medios y bajos. (2)

Aproximadamente el 25% de los cánceres de mama son de tipo HER2 positivo. Estos tumores producen un exceso de la proteína HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, por sus siglas en inglés). El cáncer de mama HER2 positivo tiende a ser más agresivo, con mayores tasas de recaída. El estándar de asistencia aprobado para el cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano, de nódulo positivo, o de nódulo negativo con una característica de alto riesgo, es con trastuzumab (Herceptin), un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que bloquea a la proteína HER2. (Los tumores de “alto riesgo” son RE/RP negativos, de > 2 cm, de grado 2 ó 3, o que se presentan en una paciente menor de 35 años de edad.) (33)

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en la mujer. El riesgo de cáncer de mama invasor se incrementa con la edad, como lo reporta la Sociedad Americana del Cáncer de Estados Unidos, que es de un caso por cada 206 mujeres (del nacimiento a los 39 años de edad), de 1 en 27 (de los 40 a 59

años), de 1 en 29 (de los 60 a 69 años) y de 1 en 15 (de los 70 años en adelante) con un riesgo global de 12.08% durante toda la vida (1 de cada 8 mujeres). (3)

En Estados Unidos y otros países desarrollados, la mayoría de los casos de cáncer de mama son de mujeres entre 35 y 54 años de edad. (4)

En los países industrializados el cáncer de mama representa la principal causa de muerte oncológica en la población femenina, se ha observado un incremento en el diagnóstico de esta patología en los estadios I y II, que representan aproximadamente el 75% de la totalidad de los casos que se diagnostican. (1)

El cáncer de mama es el cáncer más común en las mujeres, y el primero en comparación con todos los cánceres. A nivel mundial, para el año 2008, se registró 1 384 155 nuevos casos (tasa de incidencia 39 x 100 000 mujeres) y 458 503 muertes (tasa de mortalidad 12,5 x 100 000 mujeres); alrededor de 55% de la carga de enfermedad se produce en países en vías de desarrollo. En América Latina, se registró 114 898 casos (tasa de incidencia acumulada 39,7 x 100 000 mujeres) y 36 952 muertes (tasa de mortalidad 12,4 x 100 000 mujeres). (5)

En el Perú, el cáncer en general es una de las principales causas de muerte; para el año 2030 se proyecta como la segunda causa de defunciones, solo superada por el grupo de otras enfermedades crónicas. En cuanto al cáncer de mama, las tasas estandarizadas de incidencia estimada de cáncer a nivel nacional indican que, en el año 2002, por cada 100 000 mujeres se presentaron 36 casos nuevos de cáncer de mama; mientras tanto, las tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer a nivel nacional indican que, en el año 2005, por cada 100 000 mujeres fallecieron 19 mujeres por cáncer de mama. A pesar de la errónea y común idea de que es un problema predominante de países desarrollados, la mayoría de muertes por cáncer de mama ocurren en países de ingresos bajos; en el Perú, es la segunda neoplasia más frecuentemente diagnosticada entre las mujeres (18,8%), por debajo del cáncer de cuello uterino (24,9%). (6)

En el Perú el cáncer ocupa el segundo lugar de las causas de muerte y dentro de ella el cáncer de mama es el segundo con más casos de muerte (INEN). Es una enfermedad cuya frecuencia aumenta con la edad, sin embargo hay casos que evidencian que las mujeres jóvenes de 20 a 30 años presentan el 5 a 7% (47), donde uno o dos de cada 20 mujeres la adquieren en el transcurso de la vida, sin lugar a dudas es la neoplasia maligna que más temor produce a las mujeres, debido a su alta frecuencia y al impacto psicológico que implica el padecer esta enfermedad, siendo esta fácil de prevenir. (2)

En el Perú, el cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres. Se estima que cada año se presentan alrededor de 4 300 nuevos casos (tasa de incidencia acumulada 34 x 100 000 mujeres) y 1 365 muertes (tasa de mortalidad 10,8 x 100 000 mujeres). El cáncer de mama representa 30 862 años de vida saludables perdidos, generando una pérdida aproximada de 90 millones de dólares. (5)

Durante la clausura de la Semana Perú contra el Cáncer 2014, señalaron que anualmente se presentan 24 mil casos de esta neoplasia en la población femenina. En el INEN se atienden 75 mil pacientes anualmente, siendo el cáncer de mama y el de cuello uterino los más comunes. (7)

El Director médico de la Liga contra el cáncer, manifestó que hay en promedio 34 casos de cáncer de mama por cada 10 mil habitantes en el Perú. Sin embargo, agregó que en Lima se estarían presentando 100 y 120 casos por cada 100 000 habitantes. Además manifestó...“esto es alarmante porque estamos con tasas similares a Nueva York o Chicago, donde se tienen los índices mundiales más altos de la enfermedad”. (32)

El Jefe del Departamento de Cirugía de Mamas y tumores blandos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), reveló que el 18% de casos de cáncer de mama se está presentando en mujeres menores de 40 años en nuestro país. (32)

El cáncer de mama es el más frecuente de Lima Metropolitana, por lo que es importante promover el autoexamen de la mama a partir de los 20 años y la mamografía a partir de los 40 años. (8)

El cáncer de mama es una enfermedad difícilmente prevenible. Muchos de los factores de riesgo no son modificables, tales como la edad, factores reproductivos, nivel educativo, historia familiar, alteraciones genéticas y antecedentes de biopsias previas y tratamientos hormonales prolongados. La modificación de estos factores requiere de un largo proceso y sus efectos tardarán en evidenciarse varias décadas. Por lo tanto, los esfuerzos para lograr el control de la enfermedad en un término más corto deben centrarse en la detección-diagnóstico temprano y la implementación de tratamientos adecuados. (5)

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál será el perfil epidemiológico del cáncer de mama HER-2 positivo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015?

1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La finalidad de este trabajo de investigación, es entender la importancia del cáncer de mama, el diagnóstico precoz hace que puedan tomarse las medidas necesarias en cuanto a tratamiento y aumenta la posibilidad de curación superior a 90%, informar sobre las medidas de detección precoz en sus fases iniciales y fomentar las aplicación de las mismas, ya que el cáncer es un problema de salud pública a escala mundial, pues así lo muestran sus altas tasas de incidencia y mortalidad.

1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El espacio de estudio de la investigación ha sido desarrollado en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, en la Unidad de Cáncer de mama y patología mamaria, en el periodo de Junio del 2012 a Junio del 2015, tomando como referencia a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

Determinar el perfil epidemiológico del cáncer de mama HER2-positivo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el grupo etario con cáncer de mama HER2-positivo.
- Determinar el tamaño tumoral con mayor frecuencia en cáncer de mama HER2-positivo.
- Determinar el grado histológico que se presenta con mayor frecuencia en el cáncer de mama HER2-positivo.
- Identificar el lugar con mayor frecuencia de recurrencia en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo.
- Identificar la frecuencia de metástasis en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo.
- Conocer el tratamiento más utilizado en los pacientes con cáncer de mama HER2-positivo.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS ASOCIADAS AL CARCINOMA DE MAMA HER – 2 POSITIVO(9)

Carlos Gonzáles-Muller

Plantea determinar la prevalencia y las características patológicas asociadas a la sobreexpresión del HER-2 en el cáncer de mama infiltrante primario. En el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Se encontró la sobreexpresión 3+ en 64 (23,4%), 2+ en 9 (3,3%) y negativo (1+ ó 0) en 201 (73,4%) casos. El tipo histológico ductal infiltrante no especificado se presentó en 211 (77%) y el lobulillar infiltrante en 27 (9,9%). Los factores que al análisis estadístico aparecieron asociados a la sobreexpresión 3+ fueron: el tipo histológico carcinoma ductal infiltrante no especificado ($p=0,0001$), la enfermedad de Paget de pezón ($p<0,0001$) y la ausencia de expresión tumoral de receptores de estrógenos ($p<0,0001$). Sólo la ausencia de expresión de receptores de estrógenos resultó una característica asociada independientemente ($p<0,0001$). Se concluye que la prevalencia de sobreexpresión 3+ fue de 23,4% y sus características asociadas fueron el tipo histológico ductal infiltrante no especificado, la presencia de enfermedad de Paget de pezón y la ausencia de expresión de receptores de estrógenos.

CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MEXICANAS MENORES DE 40 AÑOS(10)

Javier Robles-Castillo

Señalan que el cáncer de mama aumenta con la edad; sin embargo, la relación entre la edad y la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama no está bien definida. Se observa que las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienen patrones biológicos de comportamiento más agresivos. Se plantea determinar la frecuencia, características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años atendidas en una unidad mamaria especializada de la Ciudad de México. Se diagnosticaron 1430 casos con cáncer de mama en cinco años, con edad promedio de 53.64 ± 11.87 años (límites 23 y 93 años), 142 casos fueron de mujeres menores de 40 años de edad (10%). La autodetección de un nódulo mamario

fue la manifestación clínica más frecuente (50%). Concluyen que el predominio de etapas clínicas III en este grupo de edad sugiere la dificultad para el diagnóstico, por la alta densidad mamaria, que es uno de los factores que limitan los estudios de tamizaje con mastografía, porque disminuye su efectividad en la detección oportuna del cáncer de mama.

EXPRESIÓN TUMORAL DE HER-2, RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA Y SU RELACIÓN CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS EN PACIENTES URUGUAYAS CON CÁNCER DE MAMA(11)

Lucía Delgado, Rodrigo Fresco

Señalan que el estudio de la expresión tumoral del receptor del factor de crecimiento epidérmico-2 (HER2), el receptor de estrógenos (RE) y el receptor de progesterona (RP) permite reconocer subtipos con diferentes características clínico-patológicas y evolutivas. Plantean en conocer el perfil de expresión tumoral de HER2, RE y RP y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con CM. Se comparó el perfil de expresión de estos marcadores con la edad al diagnóstico, tipo y grado histológico (GH) y estadio patológico (TNM). Resultados: se seleccionaron 197 pacientes cuyas características fueron edad media: 55 años, carcinoma ductal: 85%, GH 1-2: 59%, estadio: I-II: 75%, metástasis axilares: 51%, RE/RP+: 78%, HER2+: 10%. Se definieron tres subtipos: HER2- RE/RP+ (73%), HER2+ (10%) y triple negativo (TN) (17%). Los subtipos TN y HER2+ se asociaron con mayor grado histológico ($p < 0,05$) y el TN con menor edad al diagnóstico ($p < 0,05$) que el subtipo HER2-, RE/RP+. Concluyen el porcentaje de pacientes con CM invasivo subtipo HER2+ (10%) es menor que el reportado por otros estudios (17%-28%). En concordancia con estudios previos, los subtipos TN y HER2+ se correlacionaron con tumores más indiferenciados y el TN se presentó en pacientes más jóvenes.

SUBTIPOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA: IMPLICACIONES PRONÓSTICAS Y CARACTERÍSTICAS CLINICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS(12)

M.A. Arrechea Irigoyen

Clasifican 272 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama en cinco subtipos: carcinomas de mama de tipo basal, de tipo HER2, de tipo luminal A, de tipo luminal

B y normal. Los carcinomas de mama más frecuentes fueron los de tipo luminal A (62,5%), carcinomas de tipo luminal B (18%), carcinomas de tipo HER2 (9,9%), carcinomas de tipo basal (8,4%) y los de fenotipo normal (1,4%). Los carcinomas de mama de tipo luminal mostraron ser, con mayor frecuencia, de forma significativa, tumores bien diferenciados, de pequeño tamaño tumoral, con ganglios axilares negativos, estadio precoz en el momento del diagnóstico, niveles altos de BCL-2 y bajo índice de proliferación con Ki-67. En cambio, los carcinomas de mama de tipo basal y HER2 presentaban tumores de mayor tamaño, pobremente diferenciados, mayor compromiso ganglionar y estadios más avanzados en el momento del diagnóstico. Expresaban con mayor frecuencia índices de proliferación altos con Ki 67 y fueron los subtipos que en curvas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión mostraron un peor pronóstico. Se concluye que la clasificación del cáncer de mama basada en parámetros inmunohistoquímicos (IHQ) permite una mejor definición pronóstica. Tanto los carcinomas de mama de tipo basal como HER2 presentan características histopatológicas e IHQ más desfavorables así como peor supervivencia y menor tiempo de recaída mientras que los carcinomas de mama de tipo luminal manifiestan características más benignas y mejor pronóstico.

EXPRESIÓN DEL HER2/NEU EN PACIENTES VENEZOLANAS CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO(13)

Luisa Morales, Aldo Reigosa

Conocer el pronóstico de un paciente con cáncer permite elegir la terapéutica más apropiada. Se ha relacionado la expresión del HER2/neu con un pronóstico desfavorable en pacientes con carcinoma infiltrante de mama, razón por la cual, se plantea como propósito analizar su valor pronóstico y predictivo en pacientes con cáncer de mama, localmente avanzado, tratadas en el Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño". Se recopiló información de 58 pacientes, acerca de sus datos personales, así como del tratamiento recibido, su respuesta clínica, los datos del reporte de biopsia, grado histológico, grado nuclear, estado ganglionar y evolución de la paciente. La determinación de la expresión del HER2/neu se realizó mediante inmunohistoquímica, utilizando la técnica de avidina-estreptavidina-peroxidasa. Para la interpretación del HER2/neu se asignó una puntuación de 0 a 3+ acorde con

las pautas de interpretación del Hercep-Test (DAKO); 37,9% de los casos presentó expresión del HER2/neu en la membrana de las células neoplásicas. El estado ganglionar y el estado de los receptores hormonales resultaron ser variables pronósticas significativas para predecir el intervalo libre de enfermedad. Las pacientes con fuerte expresión de la oncoproteína parecieran tener una tendencia a la quimiorresistencia con el régimen FAC (5-fluoracilo-doxorrubicina-ciclofosfamida). La expresión del receptor HER2/neu está relacionada con una reducción del intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global, en las pacientes con carcinoma ductal infiltrante de mama, localmente avanzado, lo cual confirma que es un buen factor pronóstico.

EL ONCOGEN HER2 COMO EJEMPLO DEL PROGRESO DIAGNÓSTICO Y TERAPEUTICO EN CANCER DE MAMA(14)

R Colomer, S Montero, S Ropero

Señalan que dos de las aplicaciones clínicas actuales del oncogén HER2 son el valor pronóstico y el valor predictivo de la sobreexpresión del gen en cáncer de mama. Una tercera aplicación de la oncoproteína HER2 es su papel como diana terapéutica para los nuevos tratamientos que están dirigidos contra la proteína HER2. En la actualidad existe el consenso de que la expresión de HER2 en carcinomas de mama tiene un valor pronóstico adverso, aunque en general es de menor importancia que el valor pronóstico que confieren indicadores clásicos como el tamaño tumoral o el número de ganglios axilares afectados. Respecto al valor predictivo de HER2, todos los estudios clínicos realizados, salvo uno, han mostrado que existe una asociación entre la expresión de HER2 y la eficacia de los tratamientos hormonales. La diferencia entre la respuesta clínica al tamoxifeno u otros tratamientos endocrinos es, en general, muy marcada, y en varios de los estudios clínicos la eficacia de la hormonoterapia en las pacientes con sobreexpresión de HER2 es de la mitad o menos de la mitad que en las pacientes sin sobreexpresión de HER2. Las investigaciones realizadas en cáncer de mama primario o metastásico sugieren que HER2 puede tener valor predictivo de resistencia a la quimioterapia. La asociación de HER2 con la resistencia a la quimioterapia es especialmente notable en tres estudios que se han realizado en pacientes con cáncer avanzado de mama, en las que se ha evaluado la expresión del

dominio extracelular de HER2 en el suero, y que han mostrado que la eficacia de la quimioterapia puede verse reducida a menos de la mitad en los casos HER2 positivos. Aunque en este momento no se pueden efectuar recomendaciones terapéuticas definitivas basadas en los datos de los que se disponen, sí debe recomendarse la participación de las pacientes con sobreexpresión de HER2 en ensayos clínicos que investiguen el uso de los tratamientos estándar con o sin la adición de tratamientos dirigidos contra HER2, como el anticuerpo monoclonal Herceptin. El valor terapéutico de HER2 está relacionado con el anticuerpo monoclonal Herceptin, que de momento es el único tratamiento dirigido específicamente contra HER2. Herceptin ha obtenido respuestas como fármaco único en el 18 % de las pacientes con cáncer de mama avanzado con sobreexpresión de HER2 y múltiples tratamientos previos y, en combinación con quimioterapia, ha obtenido respuestas clínicas en el 50 % de los casos en primera línea. La baja toxicidad de Herceptin y la facilidad para su combinación con otros fármacos está generando un número muy elevado de estudios clínicos.

CÁNCER DE MAMA CON HER-2-NEU Y RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS. TRATAMIENTO SISTÉMICO PRIMARIO, BIOPSIA DEL GAANGLIO CENTINELA Y HORMONOTERAPIA(15)

Nayara López C., José Ignacio Sánchez M.

La quimioterapia neoadyuvante aparece como una opción terapéutica interesante en determinados casos de cáncer de mama. En éstos, el momento de la realización de la biopsia del ganglio centinela supone un tema de controversia actual. Los tumores Her-2-neu y receptores estrogénicos positivos presentan cierta resistencia a la terapia hormonal especialmente con tamoxifeno. Se presenta un caso con co-expresión de Her-2-neu y receptores estrogénicos que se trata con quimioterapia neoadyuvante y biopsia de ganglio centinela previa. En un segundo tiempo, se realiza cirugía conservadora sobre la mama con linfadenectomía axilar, radioterapia y hormonoterapia con letrozol, complementada con goserelina y trastuzumab. La evolución posterior ha sido muy favorable.

CÁNCER DE MAMA: HER2/NEU, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y CONSIDERACIONES CLÍNICAS(16)

Leonel Andrés González Niño, Andrés Ávila Garavito

El cáncer de mama es una de las primeras causas de muerte de mujeres en el mundo. En Colombia, es la segunda causa de muerte de mujeres por cáncer, después del cáncer de cuello uterino. Aunque no se ha establecido una causa específica para el desarrollo del cáncer, se sabe que el cáncer de mama es el resultado de la acumulación de daños en el ácido desoxirribonucleico (DNA) de las células del tejido mamario. Se han identificado numerosos genes cuyas alteraciones afectan el crecimiento normal de la célula, llevándola al desarrollo y progresión del cáncer de mama. Uno de estos genes es el HER2/neu. La proteína codificada por el gen HER2/neu se encuentra sobreexpresada en un 25%-30% de los cánceres de mama; así, el HER2/neu es el oncogén de más alta incidencia en esta enfermedad. Actualmente, existen diferentes métodos moleculares para identificar la amplificación de este gen o la expresión de su producto. Aunque sólo dos de estos métodos diagnósticos (la inmunohistoquímica y la hibridación fluorescente in situ) se encuentran aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y la hibridación cromogénica in situ prometen ser los métodos diagnósticos del futuro. La importancia clínica de medir la amplificación del gen HER2/neu radica en que la sobreexpresión de la proteína HER2/neu indica peor pronóstico y, por lo tanto, cambio de tratamiento, como el empleo del anticuerpo monoclonal humanizado trastuzumab.

PREVALENCIA DEL HER2 EN EL CÁNCER DE MAMA EN CUBA(17)

Rosa Irene Álvarez Goyanes, Xiomara Escobar Pérez

El cáncer de mama es uno de los tumores de mayor incidencia y mortalidad en la población a nivel mundial. Se ubica dentro del grupo de las entidades clínicas más estudiadas, donde el manejo de la enfermedad, establecer el pronóstico y la terapéutica, están condicionados por el análisis de los parámetros clínico-patológicos, entre los cuales resulta esencial, la evaluación de los receptores hormonales (RH) y del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2).

En este trabajo se determinó la expresión del HER2 en 1,509 tumores de mujeres cubanas diagnosticadas con cáncer de mama entre los años 2000 y 2006 y se correlaciono su expresión tisular con los factores pronósticos morfológicos y clínicos, que se evalúan de manera estándar en el momento de la decisión terapéutica. La positividad del HER2 encontrada en los tumores mamarios analizados fue 23.7% y su sobreexpresión de 16.8 %. Las correlaciones realizadas entre el marcador tumoral y el grado nuclear e histológico, la dimensión mayor del tumor, la pérdida de los receptores de estrógeno (RE) y con la edad, mostraron significancia estadística ($p < 0.05$). El estudio en las pacientes menores de 40 años revelo una mayor expresión de este marcador ($p = 0.04$). Los tumores triple negativos constituyeron el 19.9% de la muestra. Estos resultados constituyen el primer reporte de la expresión del HER2 en Cuba y confirman su asociación con los factores pronósticos clínico-anatomopatológicos.

PREVALENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERÉTARO (ENERO – DICIEMBRE 2012) (18)

Nora Azpeitia Castillo

Plantea conocer la prevalencia de cáncer de mama en el Hospital General de Querétaro, y con ello sus características sociodemográficas, aspectos ginecológicos, terapéutica empleada, estirpes histopatológicas y bioquímicas. Se encuentra que en el periodo enero – diciembre del 2012, acudieron a consulta un total de 2029 mujeres, de las cuales, el 6.89% fueron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el HGQ; el impacto de la UNEME (Unidad de Especialidad Médica en diagnóstico de cáncer de mama) con 61.6% de mujeres diagnosticadas y enviadas al HGQ donde recibieron tratamiento a base de quimioterapia, radioterapia y cirugía. El promedio de edad fue 51.2 años. La estirpe histopatológica más frecuente, el carcinoma ductal infiltrante con 68.7%.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA(19)

Marina Pollán, José García-Mendizabal

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en Europa. Según la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, en 2006 se diagnosticaron unos 429.900

casos nuevos de cáncer de mama en Europa, con una tasa estandarizada de incidencia de 110 casos por 100.000 mujeres. También es la localización más frecuente en mujeres españolas: supone casi la cuarta parte de los casos de cáncer femeninos, y su incidencia está aumentando entre un 2-3% anual. Entre las posibles causas de este incremento están los cambios en los patrones reproductivos y en los hábitos de vida y la introducción de la terapia hormonal sustitutiva. Nuestro país, con una tasa de incidencia estandarizada estimada de 93,6 casos por 100.000 mujeres-año para 2006, ocupa una posición intermedia entre los países de Europa occidental y los del este. Es también una importante causa de mortalidad femenina. En 2005 causó la muerte de 5.703 mujeres españolas, con una tasa de mortalidad estandarizada de 18,6 por 100.000 mujeres-año. Desde los años 90 la mortalidad por cáncer de mama está descendiendo debido al diagnóstico precoz por programas de cribado y a los avances terapéuticos. En España esta tendencia decreciente se observa a partir de 1993, con un descenso de un 2,4% anual. La supervivencia global en Europa a los 5 años es cercana al 79%, inferior a la observada en EEUU (90%), y ha aumentado en los últimos años. En España, se sitúa en un 83%, significativamente más alta que la media europea.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA(20)

Ernesto José Zepeda-Castilla, Edgar Recinos-Money

El cáncer de mama se clasifica con base en el estadio clínico, la morfología celular y el análisis inmunohistoquímico. Son necesarios factores pronósticos más precisos que ayuden en las decisiones terapéuticas. Utilizando microarreglos de cADN se determinó que existen varios subtipos de cáncer de mama con diferentes patrones de expresión genética y pronóstico. Estos hallazgos confirmaron las diferencias en el fenotipo y agregaron nuevos conocimientos sobre la biología del cáncer de mama. El cáncer de mama se divide en dos grupos principales basados en la presencia o ausencia de expresión del receptor de estrógeno (RE). El perfil de expresión genética reveló que dentro de los tumores RE+ existen dos subtipos: luminal A y luminal B. Los tumores RE- comprenden también dos subtipos: HER2 y tipo basal. Estos subtipos muestran periodos libres de enfermedad cortos luego de su tratamiento y un pronóstico más sombrío. Esta clasificación ha mostrado la relación entre los

microarreglos de cADN y el comportamiento clínico de estos tumores, y se propone como una forma de identificar a los pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades de adyuvancia.

CÁNCER DE SENO: DE LA EPIDEMIOLOGÍA AL TRATAMIENTO(21)

Fernando Andrés Angarita, Sergio Andrés Acuña

El cáncer de mama es una enfermedad con gran impacto mundial, dado que es una de las patologías con más alta prevalencia en mujeres mayores de 50 años de edad y el cáncer con mayor tasa de mortalidad en mujeres en casi todos los países. Con una revisión de estudios de los últimos 10 años, este artículo examina la situación actual del cáncer de mama, haciendo énfasis en aspectos como epidemiología, factores de riesgo, biología, diagnóstico radiológico e histológico, tratamiento quirúrgico y farmacológico, reconstrucción, recurrencia y supervivencia. Logramos determinar que, a pesar de que los nuevos avances en el diagnóstico temprano y el tratamiento ofrecen mejoría en la supervivencia, no se ha logrado disminuir significativamente el número de muertes por esta enfermedad y el número de nuevos casos va en aumento. Esto se debe, posiblemente, al poco entendimiento de esta enfermedad.

2.2 BASES TEÓRICAS

Glándula mamaria:

Embriología

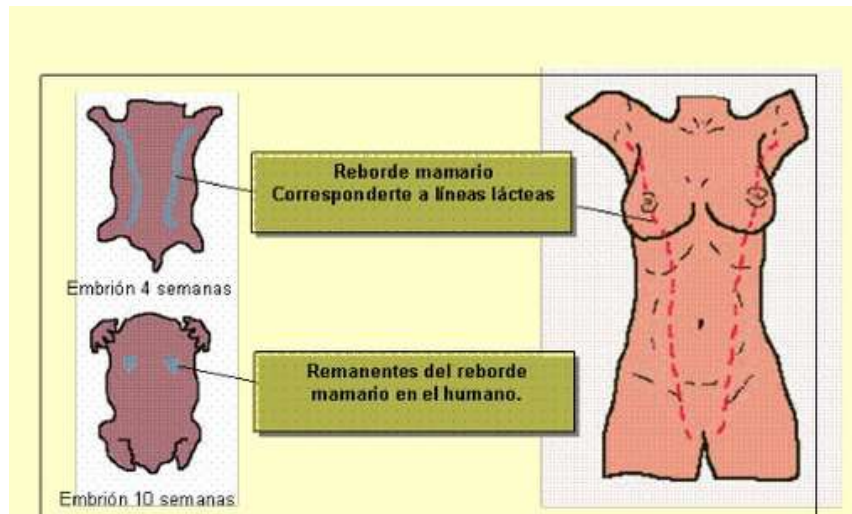
Hacia la cuarta semana del desarrollo fetal aparecen unos engrosamientos ectodérmicos que se extienden a ambos lados desde las futuras axilas hasta la región inguinal, constituyendo las líneas mamarias o lácteas. En dicha línea sólo a nivel de la pared torácica se desarrollan los primordios mamarios o crestas mamarias, con un máximo crecimiento en el embrión de 19 mm, atrofiándose el resto. (22)

Las células de los primordios se dividen dando cordones, que crecen hacia el interior de la dermis entre las semanas 13 a 20 (embrión de 36 mm) para ramificarse posteriormente dando los cordones primarios, secundarios y terciarios, que hacia la 36 semana de gestación, se dilatan y ahuecan dando los conductos galactóforos, cuyo extremo distal se dilata formando los acinos o alvéolos glandulares. Pezón y areola se hallan ya desarrollados en el embrión de 72 mm. El tejido conjuntivo se fragmenta a nivel de las ramificaciones, dando lugar al patrón segmentario del adulto. (22)

El crecimiento mamario está relacionado con la edad y regulado por hormonas que afectan a la función reproductora. A partir de los 40 años hacen su aparición cambios atróficos, llegando a sus manifestaciones más importantes en el entorno a la menopausia cuando el componente glandular de la mama regresa siendo reemplazado por grasa y tejido conectivo (involución posmenopáusica). Durante cada ciclo menstrual, aparecen cambios estructurales bajo la influencia y el control de los niveles hormonales ováricos. (23)

Gráfico N° 1:

Embriología: Reborde mamario y líneas lácteas a lo largo de estas líneas se pueden presentar alteraciones pigmentarias, pezones o mamas supernumerarias.



Fuente: <http://es.slideshare.net/franco3/glandula-mamaria-36172912>

Anatomía:

Las glándulas mamarias están presentes en ambos sexos. En el hombre se mantienen rudimentarias toda la vida, en cambio en la mujer están poco desarrolladas hasta antes de la pubertad, cuando empieza el proceso de maduración. El máximo desarrollo de estas glándulas se produce durante el embarazo y especialmente en el período posterior al parto, durante la lactancia. (24)

Las mamas están situadas en la parte anterior del tórax y pueden extenderse en medida variable por su cara lateral. Su forma varía según características personales, genéticas y en la misma mujer de acuerdo a la edad y paridad. La mayor parte de la masa de la mama está constituida por tejido glandular y adiposo. Durante el embarazo y la lactancia el tamaño de la mama aumenta debido al crecimiento del tejido glandular. (24)

La base de la glándula mamaria se extiende, en la mayoría de los casos, desde la segunda hasta la sexta costilla, desde el borde externo del esternón hasta la línea axilar media. El área superexterna de cada glándula se extiende hacia la axila y se denomina "prolongación axilar". La cara profunda de la mama es ligeramente cóncava y se encuentra en relación con el músculo pectoral mayor, el serrato anterior y la parte superior del oblicuo externo del abdomen. La mama está separada de estos músculos por la aponeurosis profunda. Entre ambas hay un tejido areolar laxo denominado espacio retromamario, éste permite que la mama tenga cierta movilidad sobre la aponeurosis profunda que cubre al plano muscular. (24)

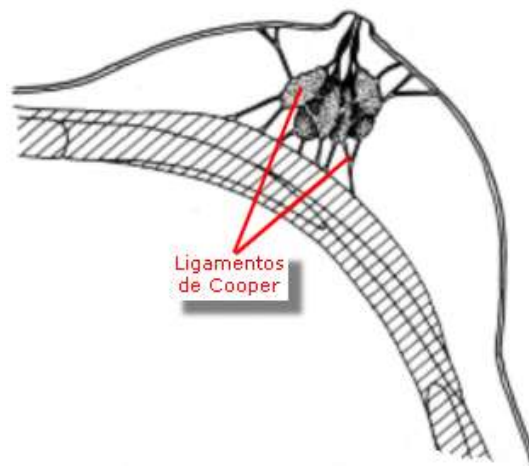
La cara superficial de la mama está cubierta por piel. Aproximadamente en el centro de esta cara se encuentra el pezón que está en relación al cuarto espacio intercostal en la nulípara. La base del pezón está rodeada por una zona de piel hiperpigmentada, de 2.5 cm. denominada areola. El pezón contiene numerosas fibras musculares lisas, en su mayoría de tipo circular, las que se contraen al estimularlo mecánicamente, originando la erección del pezón. La areola posee numerosas glándulas sebáceas, entre ellas es posible reconocer algunas que durante el embarazo y la lactancia determinan levantamientos de

la piel de la areola, denominadas glándulas de Montgomery, éstas contiene estructuras histológicas similares a la parte glandular de la mama y producen una secreción grasa que lubrica el pezón y la areola. Bajo la areola se ubican las dilataciones de los conductos galactóforos llamadas senos lactíferos, que acumulan leche y el niño debe exprimir al mamar.

La glándula mamaria está formada por tres tipos de tejidos: glandular de tipo túbulo-alveolar, conjuntivo que conecta los lóbulos, y adiposo que ocupa los espacios interlobulares. El tejido celular subcutáneo rodea la glándula sin que exista una cápsula claramente definida, desde éste se dirigen hacia el interior numerosos tabiques de tejido conectivo. Estos tabiques constituyen los ligamentos suspensorios de la mama o ligamentos de Cooper. (24)

Gráfico N° 2:

Ligamento de Cooper



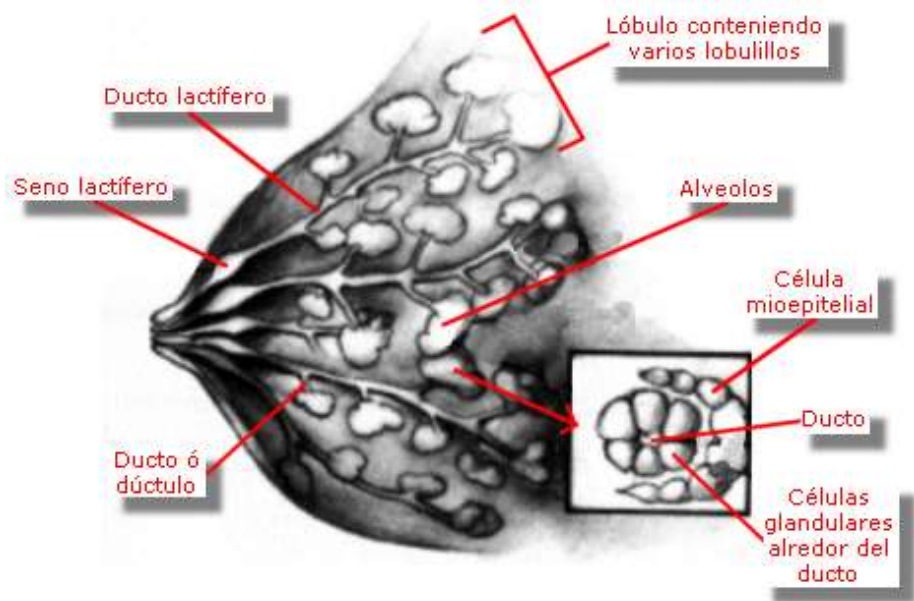
Fuente: Sociedad Española de Oncología

Un conjunto de quince a veinte lóbulos mamarios conforman la glándula mamaria, cada uno con su aparato excretor, que se abre en el pezón por medio de un conducto lactífero. Los lóbulos mamarios

están constituidos por numerosos lobulillos que se encuentran unidos entre sí por tejido conectivo, vasos sanguíneos y por su sistema excretor, los conductos lactíferos. (24)

Gráfico N° 3:

Glándula mamaria: Lóbulos mamarios



Fuente: Sociedad Española de Oncología

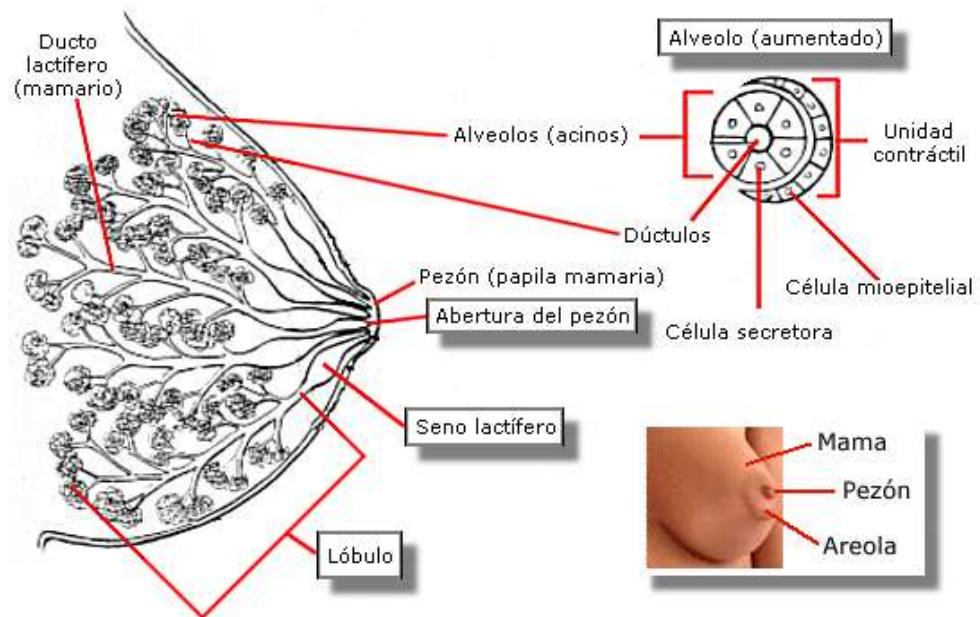
Los lobulillos están formados por diez a cien acinos, cada cual con su conducto excretor denominado conducto terminal. Los acinos están estructurados por un conjunto de células secretoras que producen la secreción láctea y conforman una cavidad a la cual vierten esta secreción, están rodeados de células mioepiteliales y capilares sanguíneos de singular importancia en el proceso de secreción y eyección de la leche.(24)

El sistema de conductos lactíferos que vacía la glándula mamaria es el siguiente: el acino se vacía a través de un conducto terminal, el cual converge con sus congéneres para formar el conducto lobulillar, que recoge la secreción láctea de todos los acinos de un lobulillo. Los conductos lobulillares se reúnen para formar el conducto interlobulillar, que al unirse con otros conductos de éste tipo, forma el conducto lobular o segmentario, de mayor calibre que los anteriores, que se dirige al pezón y antes de llegar a él, bajo la areola mamaria, se dilata formando el seno lactífero, el que se angosta nuevamente al desembocar en el pezón. (24)

Los conductos están revestidos por epitelio cuboideo o cilíndrico. Por fuera de este epitelio, entre él y la membrana basal, existe una capa de células mioepiteliales muy ramificadas, que envuelven a los conductos y acinos. En los conductos de mayor tamaño el epitelio consta de dos o más capas de células que cerca del orificio externo del pezón se transforman en epitelio plano estratificado. (24)

Gráfico N° 4:

Glándula mamaria: alveolo



Fuente: Sociedad Española de Oncología Médica

La estructura de la glándula mamaria varía con la edad y es influenciada por el embarazo y la lactancia. Antes de la pubertad, la mama posee unos pocos conductos rudimentarios cubiertos en su interior epitelio plano y envuelto en tejido conectivo.(24)

Después de la pubertad, debido a la influencia de las hormonas ováricas, especialmente los estrógenos, los conductos se comienzan a ramificar y en sus extremos se forman pequeñas masas sólidas, esféricas, de células poliédricas, que constituirán los alveolos. Durante el estado de reposo, el epitelio glandular está separado del estroma vascularizado vecino por una fina zona de fibroblastos, a través de los cuales no penetran vasos. Esta unión epitelio-estromal, posiblemente, ejerce un control sobre el paso de sustancias a las células secretoras. Los alveolos activos sólo aparecen durante el embarazo, período en el cual,

los conductos se ramifican y en su parte terminal se forma un lumen que aumenta de tamaño a medida que se va cargando de secreción. (24)

Simultáneamente aumenta la cantidad de tejido adiposo y la irrigación de la mama. En las últimas semanas del embarazo la secreción adquiere características especiales y se denomina calostro. Algunos días después del parto aparece la verdadera secreción láctea, la que distiende los alveolos que en ese momento están tapizados por una sola capa de células cilíndricas bajas. A medida que aumenta la cantidad de secreción, las células se aplanan, desapareciendo los espacios intercelulares o desmosomas. Durante el período de secreción el citoplasma de las células es basófilo, al microscopio electrónico se observan mitocondrias, lisosomas y ribosomas libres. Encima del núcleo, que se sitúa en la parte más basal de la célula, está el aparato de Golgi al que acompañan grandes vacuolas proteicas y lipídicas. (24)

Después de la menopausia la glándula mamaria se atrofia y los elementos celulares de los alveolos y conductos degeneran, y disminuyen en número. (24)

Fisiología:

La función principal de la glándula mamaria es la de producir leche para alimentar y proteger al niño después del nacimiento.

La histología de la glándula mamaria es similar en todas las especies: un parénquima glandular, compuesto de alvéolos, conductos y un estroma de soporte. Cada célula alveolar se comporta como una unidad de secreción, produciendo leche completa, sintetizando y transportando desde el plasma sanguíneo proteínas, grasas, hidratos de carbono. Sales, anticuerpos y agua.

El proceso de síntesis y secreción celular es similar en todas las especies de mamíferos. La composición química de la leche y la disposición anatómica del sistema de almacenamiento y evacuación de la leche varía en las diversas especies. (25)

Sistema Linfático:

Es importante entender el sistema linfático, ya que el cáncer de seno se puede propagar a través de este sistema. Este sistema tiene varias partes. Los ganglios linfáticos son pequeñas agrupaciones de células del sistema inmunológico que se interconectan mediante los vasos linfáticos.

Los vasos linfáticos son similares a venas pequeñas, excepto que transportan un líquido claro llamado linfa fuera del seno. La linfa contiene líquido intersticial y productos de desecho, así como células del sistema inmunológico. Las células del cáncer de seno pueden ingresar en los vasos linfáticos y comenzar a crecer en los ganglios linfáticos. (26)

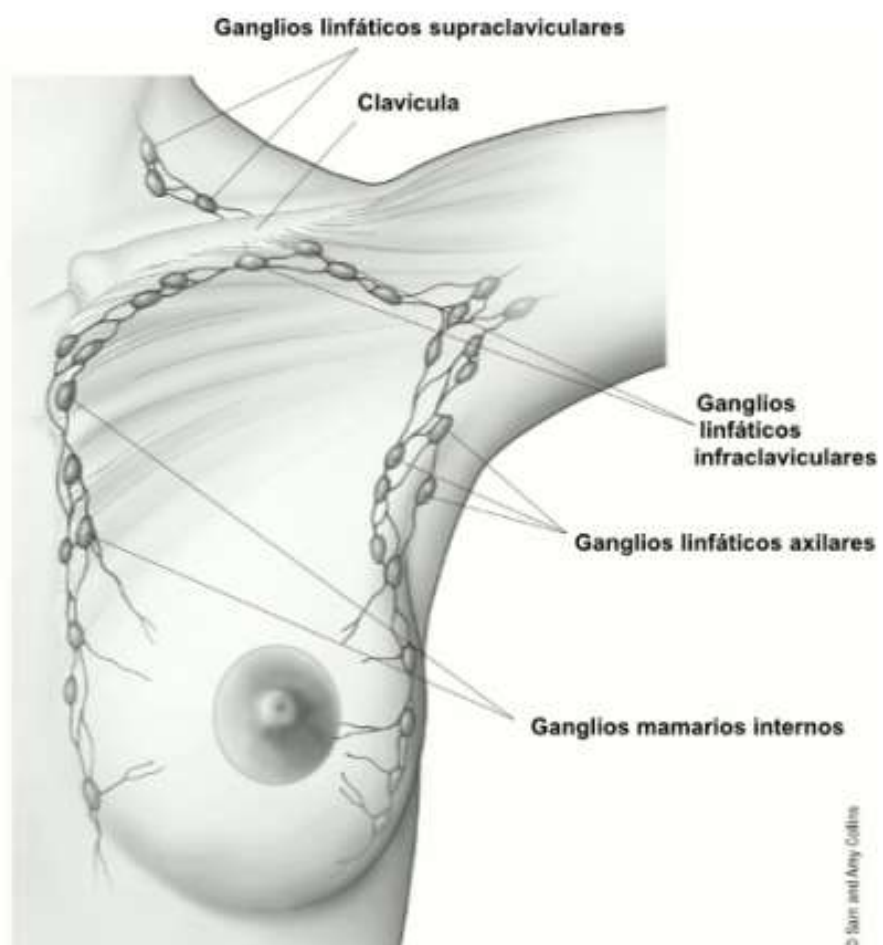
La mayoría de los vasos linfáticos del seno conduce a los ganglios linfáticos en las axilas (ganglios axilares). Algunos vasos linfáticos conducen a los ganglios linfáticos dentro del tórax (ganglios mamarios internos) y en la parte superior o inferior de la clavícula (ganglios supraclaviculares o infraclaviculares). (26)

Si las células cancerosas se han propagado a los ganglios linfáticos, existe una probabilidad mayor de que las células también hayan alcanzado el torrente sanguíneo y se hayan propagado a otros lugares del cuerpo. (26)

Mientras más ganglios linfáticos haya con células cancerosas del seno, mayor es la probabilidad de que el cáncer también sea encontrado en otros órganos. (26)

Debido a esto, encontrar cáncer en uno o más ganglios linfáticos a menudo afecta el plan de tratamiento. Aun así, no todas las mujeres con células cancerosas en sus ganglios linfáticos presentan metástasis, y es posible que algunas mujeres no tengan células cancerosas en sus ganglios linfáticos y luego presentar metástasis. (26)

Gráfico N° 5:
Sistema linfático del seno



© Sarin and Argy Collias

Fuente: Sociedad Española de Oncología Médica

Cáncer de Mama:

El cáncer se origina cuando las células comienzan a crecer sin control. Las células en casi cualquier parte del cuerpo pueden convertirse en cáncer y pueden extenderse a otras áreas del cuerpo. Un tumor maligno es un grupo de células cancerosas que pueden crecer penetrando (invadiendo) los tejidos circundantes o que pueden propagarse (hacer metástasis) a áreas distantes del cuerpo. Esta enfermedad ocurre casi exclusivamente en las mujeres, pero los hombres también la pueden padecer. (26)

Factores de Riesgo (27):

Se conocen bien varios factores de riesgo del cáncer de mama. Sin embargo en la mayoría de las mujeres afectadas no es posible identificar factores de riesgo específicos (IARC, 2008; Lacey et al, 2009).

Los antecedentes familiares de cáncer de mama multiplican el riesgo por dos o tres. Algunas mutaciones, sobre todo en los genes BRCA1, BRCA2 y p53, se asocian a un riesgo muy elevado de ese tipo de cáncer. Sin embargo, esas mutaciones son raras y explican solo una pequeña parte de la carga total de cáncer mamario.

Los factores reproductivos asociados a una exposición prolongada a estrógenos endógenos, como una menarquia precoz, una menopausia tardía y una edad madura cuando el primer parto figura entre los factores de riesgo más importantes del cáncer de mama. Las hormonas exógenas también conllevan un mayor riesgo de cáncer de mama, por lo que las usuarias de anticonceptivos orales y de tratamientos de sustitución hormonal tienen más riesgo que las mujeres que no usan esos productos. La lactancia materna tiene un efecto protector (IARC, 2008, Lacey et al., 2009).

Danaei y colaboradores (Danaei et al., 2005) han calculado la contribución de diversos factores de riesgo modificables, exceptuando los factores reproductivos, a la carga global de cáncer de mama. Los autores concluyen que el 21% de todas las muertes por cáncer de mama registradas en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, y la falta de actividad física.

Esa proporción fue mayor en los países de ingresos altos (27%), y el factor más importante fue el sobrepeso y la obesidad. En los países de ingresos bajos y medios, la proporción de cánceres de mama atribuibles a esos factores de riesgo fue del 18%, y la falta de actividad física fue el factor determinante más importante (10%).

La diferente incidencia del cáncer de mama en los países desarrollados y los países en desarrollo puede explicarse en parte por los efectos de la alimentación, unidos a la mayor edad del primer embarazo, el menor número de partos y el acortamiento de la lactancia (Peto, 2001). La creciente adopción de modos de vida occidental en los países de ingresos bajos y medios es un determinante importante del incremento de la incidencia de cáncer de mama en esos países.

Signos y Síntomas

El síntoma más común del cáncer de seno es una nueva masa o protuberancia. Una masa no dolorosa, dura y con bordes irregulares tiene más probabilidades de ser cáncer, aunque los tumores cancerosos del seno pueden ser sensibles a la palpación, blandos y de forma redondeada. Incluso pueden causar dolor. Por este motivo, es importante que un médico con experiencia en el diagnóstico de enfermedades de los senos examine cualquier masa, protuberancia nueva, o cualquier cambio en los senos. (28)

Otros síntomas

Otros posibles síntomas de cáncer de seno incluyen:

- Hinchazón de parte o de todo el seno (aunque no se sienta una protuberancia definida)
- Irritación o hendiduras en la piel
- Dolor en el seno o en el pezón
- Retracción (contracción) de los pezones
- Enrojecimiento, descamación o engrosamiento de la piel del seno o del pezón
- Secreción del pezón que no sea leche materna

Algunas veces un cáncer de seno se puede propagar a los ganglios linfáticos de las axilas o alrededor de la clavícula y causar una protuberancia o inflamación ahí, aun antes de que el tumor original en el tejido del seno sea lo suficientemente grande como para poderlo palpar.

Clasificación Molecular (29)

Los primeros trabajos que analizaron los cambios en los patrones de expresión génica en el tejido mamario se llevaron a cabo

por Perou y Sorlie al comparar la expresión de 8102 genes en 65 muestras quirúrgicas de cáncer de mama para obtener “firmas” o “fotografías” moleculares de cada tumor. Los resultados de dicho estudio evidenciaron la presencia de diversos fenotipos moleculares sugiriendo la existencia de una gran diversidad biológica en los tumores mamarios, estableciendo cuatro subtipos principales: 1) Luminal; 2) Similar al basal; 3) Similar al normal y 4) HER2/ERBB2. Este procedimiento identificó subgrupos de tumores más homogéneos con un comportamiento clínico similar. Sin embargo, existe variabilidad de respuesta terapéutica dentro de un mismo grupo, planteando la teoría de que diferentes tipos de cánceres mamarios están comandados por genes distintos.

En un estudio posterior, llevado a cabo en el año 2001 por Sorlie, se analizaron 78 carcinomas mediante microarray c-DNA de 8102 genes. Este trabajo permitió depurar la lista de genes capaces de diferenciar los cuatro patrones previamente descritos y reducirla a 476 genes, algo que actualmente se conoce como perfil intrínseco de expresión. De esta forma, se han logrado relacionar perfiles de expresión genómica con la supervivencia global de las pacientes. En consecuencia, los subtipos ERB2 y el basal parecen relacionarse con una menor esperanza de vida. Asimismo, los tumores de los subgrupos luminal se identificaron como entidades clínicas con un curso más agresivo, en particular en relación con la reincidencia del tumor.

De manera paralela, el grupo de investigación de Vant' Veer, analizó los patrones de expresión de unos 25.000 genes en 117 tumores de mama. Al aplicar una medida de clasificación supervisada, se identificó un patrón de 70 genes que resultó altamente predictivo para el desarrollo de metástasis a distancia en un periodo de 5 años en pacientes sin evidencia de afectación ganglionar local. Este trabajo demuestra la utilidad de los mapas moleculares para detectar patrones

de expresión que tienen un mayor valor predictivo que los parámetros clínicos tradicionales. Además, permite reconocer a los pacientes que se beneficiarán en mayor o menor proporción del tratamiento adyuvante. Este trabajo es sobre el que se apoya actualmente el test de Mammaprint.

Fue en el año 2003, cuando el grupo de Sorlie modificó la clasificación, en los patrones de expresión génica que se relacionan con el pronóstico o con el riesgo de metástasis. Estos autores dividieron el cáncer de mama en dos grandes grupos, basados en la positividad para el receptor de estrógeno:

- Neoplasias de bajo grado (expresan receptores de estrógeno y progesterona)
- Neoplasias de alto grado (no expresan receptores de estrógeno ni progesterona, pero en las cuales existe una sobreexpresión y/o amplificación de HER2).

Receptor de Estrógeno Positivo	Luminal A Luminal B Luminal HER2/neu
Receptor de Estrógeno Negativo	Basal HER2/neu Normal Like

Tumores

Receptor de Estrógeno Positivo

Este grupo de tumores comprende los tumores luminales, los cuales poseen un patrón inmunofenotípico similar al componente epitelial luminal de la glándula mamaria. Expresan citoqueratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc), receptores de estrógeno y los genes asociados a su activación (LIV1 y CCND1). Habitualmente son de bajo grado histológico y tienen mutación de p53 en menos del 20%.

Existen varios subtipos, sin embargo los más considerados debido a su elevada frecuencia con el Luminal A y B.

- Luminal A: es el más frecuente (67%), posee alta expresión de genes relacionados con los receptores hormonales y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular.
- Luminal B: presenta unos menores niveles de receptores de estrógeno y altos niveles de genes de proliferación celular.

Es necesario mencionar el subtipo Luminal HER2/neu, que se caracteriza además citoqueratinas CK9 y CK10.

Algunos autores han intentado subtipificar los tumores mamarios utilizando paneles de inmunotinción, como una forma de acercar estos hallazgos a la práctica rutinaria de los laboratorios de anatomía patológica. El estudio publicado por Cheang en el año 2009 supuso un aporte valioso al estudio de los tumores luminales. Ellos probaron un panel de inmunotinción constituido por cuatro marcadores, que establecen el estado de los receptores de estrógeno y progesterona, HER2/neu y el índice de proliferación determinado por la expresión de Ki-67, el cual corresponde a un antígeno nuclear presente en todas las células que se encuentran en la fase proliferativa del ciclo celular. Se estudió un total de 357 cánceres de mama con este panel, siendo posible la discriminación entre los subtipos Luminal A y Luminal B.

De esta forma los tumores luminales fueron divididos en tres grupos:

- Luminal A (receptores de estrógeno o progesterona positivos, HER2/neu negativo, y bajo índice de proliferación)

- Luminal B (receptores de estrógeno o progesterona positivos, HER2/neu negativo e índice de proliferación alto).
- Luminal HER2/neu (receptores de estrógeno y progesterona negativos, HER2/neu positivo y alto índice de proliferación)

Se determinó que un punto de corte para el valor de Ki-67 podría ser el 14% o superior para considerarlo de alto índice de proliferación.

Subtipo	RE	RP	HER2/neu	Índice de proliferación Ki-67
Luminal A	+	y/o +	-	Bajo (< 14%)
Luminal B	+	y/o +	-	Alto (> 14%)
Luminal HER2/neu	-	-	+	Alto

La importancia pronóstica de la citada subtipificación fue revisada por los mismos autores en una serie de 4046 casos de cáncer de mama mediante microarrays c-DNA. Al compararlos con el subtipo Luminal A, tanto el Luminal B como el Luminal HER2/neu, se asociaron a peores tasas de supervivencia en presencia o ausencia de terapia con Tamoxifeno y/o quimioterapia.

Los tipos A y B son de buen pronóstico, pero el tipo B tiene un peor pronóstico que el A, ya que al expresar menor cantidad de receptores de estrógeno, la respuesta al tratamiento también va a ser menor. No obstante, en ambos casos el tratamiento de elección es la hormonoterapia.

Se ha descrito que los tumores RE positivo tienen menor respuesta a la quimioterapia comparado con los tumores que no expresan dichos receptores.

Los tumores Luminales tienen un 6% de respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante en comparación al 45% en los subtipos basal y HER2/neu¹².

Tumores Receptor de Estrógeno Negativo

Existen dos grandes grupos: el subtipo basal y el subtipo con sobreexpresión de HER2/neu.

- Subtipo Basal

El subtipo basal/mioepitelial, se describió originalmente por su patrón de expresión inmunohistoquímico, al comprobarse que expresan citoqueratinas de alto peso molecular (CK5 y CK7) en sus células mioepiteliales. Este subtipo también expresa c-kit (tirosina quinasa del epitelio mamario), factores de crecimiento de hepatocito e insulina, calponina1, caveolina y laminina.

Fue reconocido como triple negativo por ser RE negativo, RP negativo y HER2/neu negativo. Asocian además alteraciones en los genes reparadores del ADN. El promotor BRCA1 está metilado, ocasionando un silenciamiento de su expresión génica o una inactivación transcripcional. El 80% de las mujeres que nacen con mutaciones BRCA1 tienen un subtipo basal, aunque estos casos suponen un pequeño porcentaje del total de tumores del subtipo basal, ya que la mayoría son de tipo esporádico.

Supone entre el 2% y el 18% del total de los cánceres de mama y los datos clínicos actuales muestran que es el subtipo más agresivo, con una supervivencia global baja, debido a que las terapias endocrinas y con Trastuzumab son ineficaces en este grupo de tumores.

- Subtipo de sobre-expresión de HER2/neu

Este subtipo supone entre el 10 al 15% del total de cánceres de mama y sobre-expresa genes ubicados en el cromosoma 17q. Incluyen el gen del EGFR-2 (ERBB2) y el grow factor receptor bound proteín 7 (GRB7), además de sobreexpresar genes de proliferación y presentar escasos genes asociados al fenotipo luminal.

El ERBB2 es un proto-oncogén que cuando aparece amplificado se asocia con caracteres histopatológicos de mal pronóstico, tales como alto grado histológico, baja expresión de RE y RP, además de mala respuesta a la terapia. Van a suponer la mitad de los cánceres de mama que son HER2/neu positivos.

Este subtipo es particularmente resistente a la terapia hormonal, por la ausencia de receptores hormonales. Sin embargo, los tratamientos basados en el anticuerpo monoclonal recombinante (Trastuzumab/Herceptin) producen una mejoría significativa de los pacientes. La amplificación de ERBB2 y la sobreexpresión de su proteína HER2/neu puede ser evaluada con precisión mediante FISH o IHQ.

Finalmente Schnitt en el año 2009 realizó modificaciones a la clasificación de los subtipos de cáncer de mama determinados por perfiles de expresión génica.

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
Luminal A	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (-)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo más común y menos agresivo. Buen pronóstico. • Bajo grado histológico. Respuesta hormonal. • Asociado a incremento de edad.
Luminal B	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Similar al Subtipo Luminal A. • Peor resultado que el Subtipo Luminal A. • Más frecuentemente RE (+)/RP (-).
Basal	RE (-); RP (-); HER2/neu (-) CK 5/6 (+) y/o EGFR (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo agresivo. • Alto grado histológico e índice mitótico. • Riesgo en edades menores (<40 años). • Más frecuente en mujeres premenopáusicas afroamericanas.
HER2/neu (+); RE (-)	RE (-); RP (-); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Menos común. Subtipo altamente agresivo. • Alto grado histológico. • Riesgo en mujeres <40 años, mayor que el subtipo luminal. • La etnia afroamericana puede ser un factor de riesgo. • Resultado mejorado por HER2/neu (+).

Diagnóstico:

A) Por imágenes

Actualmente, el diagnóstico de presunción de cáncer de mama realizado por mamografía y otras técnicas de imagen requiere una confirmación histológica para el diagnóstico definitivo.

Una correcta historia clínica y una exploración física exhaustiva han de acompañar siempre cualquier prueba diagnóstica.

El diagnóstico por imagen de este tumor ha evolucionado en los últimos años. En mamografía, se han incorporado las técnicas

digitales, los aparatos de ultrasonidos son de mejor calidad, y la resonancia magnética (RM) ha adquirido mayor protagonismo en los algoritmos diagnósticos. No obstante, la mamografía sigue representando el «Gold Standard» para el diagnóstico por imagen en el cáncer de mama en población general.

En la tabla 1 se resumen las indicaciones, ventajas e inconvenientes de las principales técnicas de diagnóstico por imagen en el cáncer de mama.

Tabla N° 1.

Indicaciones, ventajas e inconvenientes de las técnicas de imagen en el cáncer de mama

Técnicas	Indicaciones	Ventajas	Inconvenientes
Mamografía	Principal prueba diagnóstica en el cáncer de mama Cribado del cáncer de mama Delimitación de lesiones previamente a la cirugía Realización de biopsias o punciones dirigidas mediante estereotaxia	El sistema BI-RADS se encuentra estandarizado, estableciendo categorías que marcan pautas de actuación	En mamas densas su resolución es menor
Ecografía	Técnica diagnóstica y de cribado complementaria a la mamografía	Alta capacidad para diferenciar lesiones quísticas de sólidas	Deficiente visualización de las zonas profundas en la hipertrofia mamaria

	Muy útil para realizar punciones diagnósticas en lesiones mamográficas sospechosas visibles por ecografía	De gran ayuda en mamas densas	No detecta las microcalcificaciones agrupadas
			Es una técnica operador dependiente.
Resonancia magnética	Pacientes jóvenes de alto riesgo (portadoras de mutaciones en genes BRCA)	Su sensibilidad no se afecta por la densidad mamaria	Muchos falsos positivos (baja especificidad para diferenciar lesiones benignas y malignas)
	Mamas densas	Ausencia de radiación	Baja especificidad en tumores in situ y tipo lobulillar
		Gran utilidad en la estadificación prequirúrgica por su capacidad para detectar multifocalidad	Tiempo largo para realizar la prueba
	Estudio de integridad de prótesis		Empleo de contraste (gadolinio)
	Para descartar multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad		Coste elevado
	Seguimiento de algunas pacientes intervenidas por cáncer de mama con cirugía conservadora		Baja disponibilidad
			Debe realizarse entre los días 7-15 del ciclo menstrual

Mamografía

La mamografía es la principal prueba diagnóstica en el cáncer de mama. Es una técnica radiológica con doble proyección (craneocaudal y mediolateral oblicua), que puede ser analógica o digital. Se emplea tanto en el cribado como en el estudio de lesiones en la mama, y también como guía para la delimitación de las zonas sospechosas, previamente a la cirugía, o para dirigir biopsias o punciones mediante estereotaxia. Su sensibilidad es elevada en mamas poco densas.

El cáncer de mama puede presentarse en la mamografía como una agrupación de microcalcificaciones (alta sospecha si son heterogéneas, lineales o ramificadas), un nódulo o masa (indicativo de malignidad si es espiculado o irregular, con márgenes mal definidos y densidad igual o superior al parénquima circundante), distorsión de la arquitectura, retracción o densidad focal asimétrica.

Con el fin de unificar criterios, la American College of Radiology creó el llamado léxico BI-RADS, de Breast Imaging Reporting and Data System, para estandarizar el informe mamográfico, estableciendo seis categorías que marcan unas pautas de actuación y que aparecen resumidas en la tabla 2.

Tabla N° 2.

Código BI-RADS y recomendaciones

BI-RADS	Definición	Actitud	Seguimiento
0	Necesita imágenes adicionales para evaluación y/o mamografías anteriores para comparar	Realización de pruebas complementarias si procede, o comparación con previas	Según resultado de pruebas complementarias
1	Sin hallazgos	Mamografías de control según protocolo	Según protocolo
2	Hallazgos benignos	Mamografías de control según protocolo	Según protocolo
3	Hallazgos probablemente benignos (< 2% de malignidad)	Comparar con mamografías previas o realizar ecografía. Nunca cribado	A los 6 meses. Si permanece estable, anual durante 2-3 años
4	Hallazgos sospechosos de malignidad (4-95% de malignidad)	Recomendar biopsia	Según biopsia
4A	Poca sospecha	Recomendar biopsia	Si biopsia benigna: control en 6 meses o control de rutina
4B	Sospecha moderada	Recomendar biopsia	Si biopsia benigna: depende de la concordancia con sospecha clínica
4C	Alta sospecha	Recomendar biopsia	Si biopsia benigna: repetir biopsia o biopsia excisional
5	Hallazgos muy sospechosos de malignidad (95% de malignidad)	Hacer biopsia percutánea antes de tratamiento quirúrgico	Según biopsia
6	Biopsia conocida de malignidad comprobada	Completar estudio	Según diagnóstico y extensión tumoral

Fuente: Revista *ELSEVIER* – Actualización de cáncer de mama en Atención Primaria

Ecografía mamaria

La base de la ecografía son los ultrasonidos, ondas de alta frecuencia emitidas por un transductor, que tras chocar con los

diferentes tejidos son reflejadas, captadas de nuevo por el transductor y transformadas en imágenes.

La ecografía mamaria es una técnica con alta capacidad para diferenciar las lesiones quísticas de las sólidas (cercana al 100%). Los nódulos benignos están bien delimitados, son redondos u ovals, homogéneos y de paredes lisas. Los malignos se visualizan irregulares, heterogéneos, lobulados y con sombra acústica.

La ecografía mamaria se considera una técnica diagnóstica y de cribado complementario a la mamografía, teniendo como inconveniente principal respecto a esta la deficiente visualización de las zonas profundas en mamas hipertróficas, así como de las microcalcificaciones agrupadas. Otro problema que presenta es su carácter dependiente del operador.

Sus ventajas principales son la diferenciación entre lesiones quísticas y sólidas, y la valoración de mamas muy densas, donde la mamografía puede no detectar determinadas lesiones. La ecografía mamaria también se emplea para valorar la axila en casos de sospecha, previamente a la cirugía y como técnica complementaria para punción o biopsia de nódulos sospechosos en la mamografía. Además, no produce radiación y es una técnica segura en mujeres jóvenes y embarazadas.

Resonancia magnética de la mama

En los últimos años, la RM se ha ido posicionando como una técnica muy útil en el diagnóstico de lesiones sospechosas, sobre todo en pacientes jóvenes de alto riesgo (portadoras de mutaciones en genes BRCA). También es útil en ciertas pacientes con mamas densas, para evaluar la integridad de prótesis mamarias y para descartar multifocalidad (varios focos tumorales en el mismo

cuadrante), multicentricidad (varios focos tumorales en distintos cuadrantes) y bilateralidad, así como en el seguimiento de ciertas pacientes intervenidas por cáncer de mama con cirugía conservadora.

Su sensibilidad no se afecta por la densidad mamaria, aunque tiene una baja especificidad fundamentalmente en tumores in situ y de tipo lobulillar. Precisa el uso de contraste intravenoso (gadolinio), ya que los tumores mamarios captan de forma intensa y precoz esta sustancia. Resulta de gran utilidad en la estadificación prequirúrgica por su capacidad para detectar multifocalidad.

Entre sus inconvenientes se encuentran su elevado coste, su todavía baja disponibilidad, su límite de resolución (entre 3-4 mm) y su tasa de falsos negativos (baja en carcinomas invasivos, pero algo mayor en los casos de carcinomas no invasivos). El tiempo empleado en la realización de la prueba, mayor que el de otras técnicas, es otro de sus inconvenientes. La RM en mujeres en edad fértil debe llevarse a cabo entre los días 7 y 15 del ciclo menstrual para reducir la tasa de falsos positivos por estimulación hormonal.

La no utilización de rayos X es una ventaja de cara al cribado en poblaciones de alto riesgo, donde las exploraciones deben realizarse desde edades más tempranas y con una periodicidad mayor.

La resonancia magnética ofrece una baja especificidad para la distinción entre lesiones benignas y malignas, lo que lleva a menudo a biopsias innecesarias.

Galactografía

Consiste en la visualización mamográfica de los conductos galactóforos tras su canalización e inyección de contraste.

La mayoría de las secreciones del pezón están producidas por diferentes causas fisiológicas o medicamentosas, y solo en raras ocasiones (1-15%) se deben a un tumor mamario. Pese a ello, este diagnóstico puede ser más probable si la secreción es unilateral, espontánea, por un solo conducto y de carácter serosanguinolento o sanguinolento. En estos casos, la galactografía puede ser de utilidad previamente a la toma de decisiones quirúrgicas.

La causa más frecuente de secreción tumoral por el pezón es el papiloma intraductal.

B) Histológico

Existen varios modos de obtener muestras de tejido para el análisis histológico de la mama. Los más comunes son la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), la biopsia por punción con aguja gruesa (BAG) y la biopsia quirúrgica. Cada tipo de biopsia tiene sus indicaciones, ventajas e inconvenientes.

La primera de las tres es una técnica segura para descartar malignidad en lesiones de baja sospecha. Para lesiones catalogadas como BI-RADS 4 y 5 debe realizarse BAG, ya que el cilindro extraído va a facilitar el diagnóstico de malignidad, el tipo histológico, las características inmunohistoquímicas, la presencia o ausencia de infiltración, además de permitir el estudio de factores pronósticos y predictivos.

Punción-aspiración con aguja fina

En la PAAF se usa una aguja acoplada a una jeringa, que permite extraer una pequeña cantidad de tejido para su análisis

microscópico. Aporta una sensibilidad del 70-90% y una especificidad alta, aunque la mayoría de los cirujanos no toman decisiones basadas en la malignidad de la PAAF sin realizar una biopsia preoperatoria.

La aguja puede ser guiada mediante palpación de la zona sospechosa o mediante la ayuda de técnicas de imagen, fundamentalmente ecografía. Puede usarse o no anestesia local.

Es la forma más sencilla y menos invasiva de obtener una muestra de tejido, pero también cuenta con muchas desventajas, entre ellas, los falsos negativos. Tampoco es posible con la PAAF determinar si el cáncer es invasivo; solo en ocasiones se podrán determinar los receptores hormonales y la expresión de HER2/neu. Tiene escasa utilidad en casos de microcalcificaciones o alteración de la arquitectura mamaria. Por todo ello, la PAAF ha quedado relegada a la evacuación de quistes palpables, y sobre todo al estudio citológico de áreas palpables y para la punción de adenopatías axilares.

Biopsia por punción con aguja gruesa

En la biopsia por BAG se utiliza una aguja más grande de tipo tru-cut. Se usa anestesia local y se extraen pequeñas muestras cilíndricas de tejido. Los falsos negativos son menores que con la PAAF y permite diferenciar el carcinoma intraductal del infiltrante en la mayoría de los casos.

Esta técnica se ha ido consolidando como la de elección en el diagnóstico histológico de lesiones mamarias palpables y no palpables por su elevada rentabilidad diagnóstica, seguridad y bajo coste, y está indicada en cualquier lesión palpable o no palpable

con sospecha intermedia o alta de cáncer (categorías 4 y 5 de BI-RADS).

Existen diferentes técnicas que pueden usarse para guiar la biopsia, entre las que se encuentran la estereotaxia y la ecografía.

Se conoce como biopsia estereotáctica el empleo de la mamografía con diferentes proyecciones para determinar las coordenadas exactas de la lesión previamente a la biopsia. En algunos centros también puede ser guiada por RM.

Otro sistema de localización de lesiones menos utilizado es la técnica radioguided occult lesion localization, que consiste en la inyección guiada con técnicas de imagen de un radiotrazador en el lecho de biopsia, para localizar la lesión con sondas gammagráficas.

Las técnicas de biopsia mediante dispositivos de localización tienen un porcentaje de fallos entre el 2-18% para lesiones no palpables.

Biopsia asistida por vacío

La biopsia asistida por vacío pretende conseguir muestras de tejido más abundantes que con la BAG y disminuir los errores diagnósticos. Se puede hacer con sistemas como el Mammotome® o el ATEC®, de Automated Tissue Excision and Collection. Para este procedimiento, se hace una pequeña incisión en la piel, por donde se inserta una sonda hueca en el área del tejido anormal. Se puede guiar la sonda mediante estereotaxia (la más recomendada hoy en día), ecografía o RM. Entonces se succiona y se corta un cilindro de tejido mediante un bisturí que rota dentro de la sonda. Se pueden tomar varias muestras de la misma incisión.

Una de las principales ventajas de esta técnica es su potencial capacidad de extirpación completa de la lesión (alternativa terapéutica en la categoría BI-RADS 3). En previsión de una extirpación quirúrgica posterior, en lesiones BIRADS 4-5 y otras lesiones sospechosas es necesaria a veces la colocación de marcadores metálicos no ferromagnéticos para la identificación del lecho de biopsia.

Biopsia quirúrgica (abierta)

Por lo general, el cáncer de mama se puede diagnosticar mediante las técnicas previamente descritas. En pocas ocasiones es precisa la cirugía con fines diagnósticos. Se denomina biopsia excisional la extirpación completa de la lesión, así como el margen circundante que tiene apariencia normal. Si la masa es demasiado grande como para ser extirpada fácilmente, se puede extirpar solo una parte. Este procedimiento se llama biopsia incisional.

Este tipo de biopsias necesitan, en ocasiones, una guía estereotáxica o ecográfica para su mejor localización. También se puede utilizar una aguja arpón. Esta última técnica consiste en la inserción de una aguja hueca desde la piel hasta la lesión, guiada por mamografía o ecografía. Se hace pasar un alambre muy delgado con un arpón en su porción distal que se ancla en la zona sospechosa. Posteriormente se extrae la aguja, quedando el alambre como guía para localizar el punto exacto para la biopsia.

Afectación ganglionar:

La biopsia de ganglio centinela (SLNB) se aplicó al cáncer de mama en los años 90. La SLNB se basa en el estado del primer ganglio de drenaje del tumor, y es fiable para predecir la afectación del resto de los ganglios axilares. Puede haber uno o más ganglios centinela.

Consiste en la inyección de azul de metileno o una sustancia radioactiva (llamada marcador) en el tumor o la zona peritumoral. Los primeros ganglios linfáticos que se tiñen de azul o retienen el marcador se denominan ganglios linfáticos centinela. Una vez localizado/s, se extirpa/n durante la cirugía para ser analizado/s en ese instante.

Si no presentan afectación tumoral, no sería necesaria la disección ganglionar axilar. Si se encuentran células cancerosas en estos primeros ganglios, se deben extirpar más ganglios linfáticos. Algunos estudios plantean que si la afectación ganglionar es de escasa cuantía, podría evitarse la linfadenectomía.

Existen 3 niveles de ganglios linfáticos axilares:

- El nivel 1 es el nivel más bajo y cercano a la mama.
- El nivel 2 se encuentra en la zona inmediatamente superior, debajo del músculo pectoral mayor.
- El nivel 3 incluye los ganglios linfáticos más altos, situados por encima de este músculo.

En la disección linfática axilar (ALND) estándar se incluyen habitualmente los niveles 1 y 2.

La SLNB en el cáncer de mama es una técnica bien establecida que ha sido validada en numerosos estudios. Muestra gran fiabilidad, al identificar el 98% de los ganglios centinela. Es una técnica segura, con una incidencia de reacciones alérgicas menor del 1% y del 1,25% de necrosis de la piel.

Esta técnica permite una actitud menos invasiva y, por tanto, presenta menor morbilidad comparándola con la disección linfática axilar. Diversos estudios obtienen resultados de menor dolor, parestesias, alteración de la movilidad del brazo y linfedema.

La recidiva axilar en pacientes sometidas a esta técnica es menor del 1% y similar a la de las pacientes tratadas con ALND. Los fracasos de la técnica se relacionan con factores que dependen del paciente (obesidad, edad avanzada), del cirujano y de las características tumorales (tumores en cuadrantes altos, entre otros.).

La SLNB está considerada hoy en día como el estándar en el abordaje de la axila clínicamente negativa (ausencia de ganglios palpables), pero hay que tener en cuenta situaciones especiales en las que no se realiza de rutina, como la enfermedad localmente avanzada, el cáncer inflamatorio, el embarazo, el DCIS, el cáncer de mama en el varón, enfermedad multicéntrica y cirugía previa axilar.

El cáncer inflamatorio es una contraindicación relativa para esta técnica, porque la invasión linfática subdérmica puede bloquear el paso del contraste. Además, es un tipo de cáncer que presenta una afectación ganglionar clínica en el 55-85% de los casos, y un 18-25% de falsos negativos, detectados en varios estudios incluso tras quimioterapia en neoadyuvancia, motivo por el que no se recomienda la SLNB.

La Asociación Americana de Oncología Clínica no recomienda esta técnica en la enfermedad localmente avanzada (T4a-c N2-3 M0). No todas las sociedades están de acuerdo, considerando necesaria la realización de más estudios.

Al igual que en el cáncer inflamatorio, el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada se basa en quimioterapia

neoadyuvante seguida de la cirugía del tumor, realizándose disección axilar si hay respuesta del tumor completa o casi completa.

Durante el embarazo está contraindicada la realización de esta prueba con los contrastes habituales, pero se pueden sustituir por sulfuro coloide.

En el DCIS no sería necesaria la realización de SLNB a menos que se plantease una mastectomía o el tumor fuese de alto grado, o de gran tamaño.

En el cáncer de mama en el varón no se recomienda, ya que, debido a su rareza, no hay estudios al respecto.

En casos de cirugía axilar o mamaria previas (incluida la cirugía de reducción o de aumento de la mama) no parece claro el papel de la SLNB. La Asociación Americana de Oncología Clínica no la recomienda claramente si ha habido cirugía axilar, sin embargo, algún estudio apoya la SLNB en estos casos.

En enfermedad multicéntrica, algunos estudios detectan el mismo porcentaje de falsos negativos con la técnica SLNB que con ALND. Sin embargo, otros trabajos contradicen esto.

Ganglio centinela positivo

Es relativamente frecuente que a pesar de que exista un ganglio centinela positivo, el resto de la axila esté libre de enfermedad (52% de los casos, que se incrementa al 82% en caso de afectación micrometastásica). Esto ha llevado a una mayor precisión en el análisis anatomopatológico, utilizando secciones más finas, técnicas de inmunohistoquímica, y reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. La aplicación de estas nuevas técnicas permite

identificar enfermedad micrometastásica (0,2-2 mm y/o más de 200 células afectadas dentro del ganglio) o células tumorales aisladas (< 0,2 mm), quedando esto reflejado en la nueva clasificación de la estadificación TNM, subclasificando la afectación ganglionar.

A pesar de estas nuevas evidencias, muchos profesionales siguen realizando vaciamiento axilar cuando el ganglio centinela es positivo, aunque existe una tendencia progresiva a evitar la linfadenectomía axilar cuando la afectación es escasa.

Las mejores evidencias muestran que no existen ventajas entre las 2 técnicas, SLNB y ALND, en cuanto a supervivencia, recurrencia axilar en pacientes con estadios 1 y 2, y uno o 2 ganglios centinela positivos, aunque estos datos deben ser interpretados con cautela debido al tiempo corto de seguimiento de los estudios, la baja afectación axilar en los mismos y otras limitaciones.

Desde el conocimiento de los marcadores moleculares (receptores hormonales: de estrógenos [ER] y progesterona [PR] y receptor HER2/neu), la afectación axilar como determinante en el pronóstico de la enfermedad ha perdido peso, por lo que es posible que la linfadenectomía axilar deje de utilizarse como técnica de estadificación.

Extensión Tumoral:

Una vez confirmado el diagnóstico histológico de cáncer de mama, es necesario un estudio de extensión tumoral. En todas las pacientes se debe realizar radiografía de tórax y analítica completa con función hepática y renal. En caso de alteración de estas pruebas o en tumores avanzados se valorará la realización de tomografía computarizada toracoabdominal, ecografía abdominal y gammagrafía ósea, con el fin de completar el estudio, establecer el estadio tumoral (Tabla 3 y 4),

calcular factores pronósticos y planificar una estrategia individualizada de tratamiento.

Tabla N° 3.
Clasificación TNM del cáncer de mama

Tumor primario (T)
<i>TX No se puede evaluar el tumor primario</i>
<i>T0 No existe prueba de tumor primario</i>
<i>Tis carcinoma in situ</i>
Tis carcinoma ductal in situ
Tis carcinoma lobulillar in situ
Tis enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar
<i>T1 El tumor mide ≤ 20 mm en su diámetro mayor</i>
T1mi El tumor mide ≤ 1 mm en su diámetro mayor
T1a El tumor mide > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor
T1b El tumor mide > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor
T1c El tumor mide > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor
<i>T2 El tumor mide > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor</i>
<i>T3 El tumor mide > 50 mm en su diámetro mayor</i>

T4 Cualquier tamaño con extensión directa a pared costal o a piel (ulceración o nódulos cutáneos)

T4a Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales

T4b Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja), los cuales no satisfacen el criterio de carcinoma inflamatorio

T4c Ambos, T4a y T4b

T4d Carcinoma inflamatorio

Fuente: Revista ELSEVIER – Actualización de cáncer de mama en Atención Primaria

Ganglios linfáticos regionales (N)
Clasificación clínica (cN)
<i>Nx No se pueden valorar los gg regionales</i>
<i>N0 Ausencia de metástasis linfática regional</i>
<i>N1 Metástasis ipsilateral axilar movable</i>
N2
<i>N2a Metástasis ipsilaterales niveles i y ii axilares fijos</i>
<i>N2b Afectación mamaria interna sin gg axilares</i>
N3
<i>N3a Metástasis axilares infraclaviculares (grado iii) ipsilaterales</i>
<i>N3b Metástasis en gg mamaria interna ipsilaterales y axilares</i>
<i>N3c Metástasis ipsilaterales supraclaviculares</i>
Clasificación patológica (pN)
<i>pNx No se pueden evaluar los gg linfáticos regionales</i>
<i>pN0 Sin evidencia histológica de metástasis en gg linfáticos regionales</i>
<i>pN0 (i-) Sin evidencia histológica e inmunohistoquímica (IHC)</i>
<i>pN0 (i+) Presencia de células tumorales ≤ 0,2 mm mediante H-E o IHC</i>

pN0 (mol-) Ausencia histológica y molecular de metástasis
pN0 (mol+) Ausencia histológica e IHC negativa con hallazgos moleculares positivos
pN1 Micrometástasis
pN1mi Micrometástasis (> 0,2 mm y/o más de 200 células, pero < 2,0 mm)
pN1a Metástasis en 1-3 gg axilares y al menos una de ellas > 2 mm
pN1b Metástasis en gg mamarios internos con afectación micrometastásica-macrometastásica del ganglio centinela sin detección clínica
pN1c Metástasis en 1-3 gg axilares y mamarios internos con afectación micrometastásica-macrometastásica del ganglio centinela sin detección clínica
pN2 Metástasis en 4-9 gg axilares o afectación mamaria interna clínicamente sin afectación axilar
pN2a Metástasis en 4-9 gg axilares (al menos uno > 2 mm)
pN2b Metástasis en gg linfáticos de mamaria interna detectados clínicamente sin afectación gg axilares
pN3
pN3a Metástasis en ≥ 10 gg axilares (al menos uno > 2 mm) o metástasis en gg infraclaviculares (ganglio axilar de grado iii)
pN3b Metástasis en > 3 gg axilares y mamarios internos detectados clínicamente, o > 3 gg axilares o afectación de cadena mamaria interna (micrometástasis-macrometástasis ganglio centinela) sin detección clínica
pN3c Metástasis linfática supraclavicular ipsilateral

Fuente: Revista ELSEVIER – Actualización de cáncer de mama en Atención Primaria

Metástasis a distancia (M)
<i>Mx No evaluadas.</i>
<i>M0 No existen pruebas clínicas o radiológicas de metástasis a distancia</i>
cM0 (+) No existen pruebas clínicas o radiológicas de metástasis a distancia, aunque sí hay evidencia de células tumorales en sangre circulante, médula ósea o tejidos gg no regionales (\leq 0,2 mm)

M1 Metástasis a distancia detectada clínica o radiológicamente o por medios histológicos > 0,2 mm

Fuente: Revista ELSEVIER – Actualización de cáncer de mama en Atención Primaria

Tabla N° 4.

Estadificación del cáncer de mama según la clasificación TNM

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1		
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	
	T2	N0	
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1 o N2	
Estadio IIIB	T4	N0 o N1 o N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: adaptada de AJCC. Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, editores. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p. 347-76.

Los marcadores tumorales no están indicados en la evaluación inicial, sino en la monitorización de la respuesta a metástasis junto a pruebas de imagen.

En el caso de la gammagrafía ósea, estudios recientes indican que es innecesaria al inicio, en lesiones menores de 2 cm y en estadio clínico IIA o inferior, siendo necesaria su realización en el resto de los casos.

La tomografía por emisión de positrones asociada a tomografía computarizada se puede emplear también en el seguimiento de esta enfermedad cuando existen datos de recurrencia y para el control de la respuesta al tratamiento.

Como norma general no está indicada la realización de pruebas de imagen en el seguimiento del cáncer de mama (salvo mamografía anual) si no hay sospecha de recurrencia.

Tratamiento:

El tratamiento es multimodal (cirugía, quimioterapia, hormonoterapia, terapia biológica y radioterapia), el uso de cada una depende de la etapa clínica en la que se encuentre la paciente. La cirugía es la principal modalidad de tratamiento local del cáncer mamario, existen diversos procedimientos quirúrgicos, considerándose la mastectomía radical modificada (MRM) el tratamiento estándar, sin embargo si el cáncer de mama se detecta en una etapa clínica temprana, se puede ofrecer un tratamiento conservador (Tumorectomía), en el que la paciente puede incluso conservar su seno sin comprometer el tratamiento oncológico radical. Dependiendo del tamaño tumoral, el

número de ganglios linfáticos con metástasis y de otros factores clínicos y patológicos se ofrecerá tratamiento con radioterapia, hormonoterapia y/o quimioterapia adyuvante. Estos tratamientos prolongan la supervivencia, el período libre de enfermedad y disminuyen el riesgo de recurrencia loco-regional y a distancia.

Recientemente la terapia biológica ha demostrado efectos benéficos en el tratamiento de cáncer de mama, específicamente el trastuzumab incrementa la supervivencia cuando se administra como tratamiento adyuvante a mujeres cuyos tumores expresan la oncoproteína Her-2 y asociados a quimioterapia en el cáncer de mama metastásico.

Control del cáncer de mama:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve la lucha contra el cáncer de mama en el marco de programas nacionales amplios de control del cáncer que están integrados con las enfermedades no transmisibles y otros problemas relacionados. El control integral del cáncer abarca la prevención, la detección precoz, el diagnóstico y tratamiento, la rehabilitación y los cuidados paliativos.

La sensibilización del público en general sobre el problema del cáncer de mama y los mecanismos de control, así como la promoción de políticas y programas adecuados, son estrategias fundamentales para el control poblacional del cáncer de mama. Muchos países de ingresos bajos y medios afrontan actualmente una doble carga de cáncer mamario y cáncer cervicouterino, que son las principales causas de muerte por cáncer entre las mujeres de más de 30 años. Es preciso que esos países implementen estrategias combinadas que aborden estos dos problemas de salud pública de manera eficaz y eficiente.

Prevención

El control de factores de riesgo específicos modificables, así como una prevención integrada eficaz de las enfermedades no transmisibles que promueva los alimentos saludables, la actividad física y el control del consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, podrían llegar a tener un efecto de reducción de la incidencia de cáncer de mama a largo plazo.

Detección precoz

Aunque se puede lograr cierta reducción del riesgo mediante medidas de prevención, esas estrategias no pueden eliminar la mayoría de los cánceres de mama que se registran en los países de ingresos bajos y medios. Así pues, la detección precoz con vistas a mejorar el pronóstico y la supervivencia del cáncer de mama sigue siendo la piedra angular del control de este tipo de cáncer (Anderson et al., 2008).

Hay dos métodos de detección precoz:

- El diagnóstico precoz o el conocimiento de los primeros signos y síntomas en la población sintomática, para facilitar el diagnóstico y el tratamiento temprano, y
- El cribado, es decir, la aplicación sistemática de pruebas de tamizaje en una población aparentemente asintomática. Su objetivo es detectar a las personas que presenten anomalías indicativas de cáncer.

Independientemente del método de detección precoz utilizado, dos aspectos esenciales para el éxito de la detección precoz poblacional son una atenta planificación y un programa bien organizado y sostenible que se focalice en el grupo de población adecuado y garantice la coordinación, continuidad y calidad de las intervenciones en todo el

continuum asistencial. La selección como objetivo de grupos de edad inadecuados, por ejemplo mujeres jóvenes con bajo riesgo de cáncer de mama, puede traducirse en una disminución del número de cánceres detectados por mujer sometida a cribado, y reducir así el costo-eficacia de la medida. Además, esa focalización en las mujeres más jóvenes obligaría a analizar más tumores benignos y provocaría una sobrecarga innecesaria de los servicios de salud, por los recursos diagnósticos adicionales que entrañaría.

Diagnóstico precoz

El diagnóstico temprano sigue siendo una importante estrategia de detección precoz, particularmente en los países de ingresos bajos y medios, donde la enfermedad se diagnostica en fases avanzadas y los recursos son muy limitados. Algunos datos sugieren que esta estrategia puede dar lugar a un "descenso del estadio TNM" (aumento de la proporción de cánceres de mama detectados en una fase temprana) de la enfermedad, que la haría más vulnerable al tratamiento curativo

Mamografías de cribado

La mamografía es el único método de cribado que se ha revelado eficaz. Si su cobertura supera el 70%, esta forma de cribado puede reducir la mortalidad por cáncer de mama en un 20%-30% en las mujeres de más de 50 años en los países de ingresos altos (IARC, 2008). El tamizaje basado en esta técnica es muy complejo y absorbe muchos recursos, y no se ha hecho ninguna investigación sobre su eficacia en los entornos con recursos escasos.

Autoexploración mamaria

No hay datos acerca del efecto del cribado mediante autoexploración mamaria. Sin embargo, se ha observado que esta

práctica empodera a las mujeres, que se responsabilizan así de su propia salud. En consecuencia, se recomienda la autoexploración para fomentar la toma de conciencia entre las mujeres en situación de riesgo, más que como método de cribado.

Factores Pronóstico:

En pacientes con cáncer de mama se utilizan diferentes aspectos clínicos y patológicos con carácter pronóstico, y en función de algunos de estos factores se han elaborado índices para categorizar el riesgo.

Recientemente, las técnicas moleculares, en especial los perfiles de expresión genética, han ayudado a redefinir la clasificación del cáncer de mama, establecer el pronóstico y seleccionar las terapias más adecuadas.

A continuación, se resumen los factores pronósticos más importantes:

- **Edad:** Las mujeres menores de 30 años suelen tener menor supervivencia al presentar tumores más grandes, con más afectación ganglionar (a veces por diagnósticos más tardíos) y tener, con más frecuencia, receptores hormonales negativos, HER2/neu positivo y mutación en p53 en el primer caso. Las mujeres de mayor edad suelen tener receptores hormonales positivos, pero también más comorbilidades que pueden limitar las posibilidades de tratamiento.
- **Tamaño tumoral:** Es un fuerte indicador pronóstico que también se relaciona con afectación linfática. Los tumores de 2-5 cm frente a los de

1 cm tienen una disminución del 79% de supervivencia a los 10 años, sin tener en cuenta la afectación ganglionar. Es un factor independiente.

- Grado histológico: Sobre este punto hay varias clasificaciones y algunas han sido validadas: Nottingham Combined Histologic Grade, Fisher Grading Nuclear System, y Richardson. Los tumores de alto grado tienen peor pronóstico, dependiendo también de la afectación ganglionar y el tamaño (30% de supervivencia los de alto grado frente a 90% los de bajo grado).
- Afectación ganglionar: Es un indicador independiente de supervivencia. La afectación linfática incrementa entre 4 y 8 veces la mortalidad.

A mayor número de ganglios afectados, peor pronóstico. La presencia de 10 o más ganglios confiere un exceso de mortalidad a los 10 años del 70%, frente a los que tienen afectados 1-3 ganglios.

Si los ganglios son palpables o están adheridos, el pronóstico es peor.

Metástasis ganglionares en mama interna y hueco supraclavicular empeoran el pronóstico, especialmente si afectan a cuadrante interno. La invasión del hueco supraclavicular, la afectación extranodal y la de los ganglios del tercer nivel ensombrecen también el pronóstico.

- Invasión linfovascular y marcadores de angiogénesis tumoral: Hay un aumento de mortalidad del 60% cuando existe invasión vascular. Algunos autores mantienen que la asociación de afectación linfovascular y presencia de receptores para factores de crecimiento endotelial tiene carácter pronóstico, aunque faltan más estudios que lo corroboren.

- Receptores hormonales. La presencia de estos receptores (ER positivos) conlleva un mejor pronóstico en los primeros años, pero no a largo plazo en los tumores operables.
- Oncogenes y genes supresores: La positividad del oncogén HER2/neu tradicionalmente empeoraba el pronóstico. Los tumores HER2 positivos pueden presentar mutaciones en p53, suelen ser, además, ER negativos, tener un alto grado mitótico e infiltración linfática. Los tumores HER2 positivos suelen responder al tratamiento con trastuzumab, lo que ha mejorado su pronóstico.

Las mutaciones en línea germinal en los genes BRCA1 y BRCA2 constituyen un factor de riesgo para el padecimiento de cáncer de mama. Sin embargo, su papel en la supervivencia no ha sido establecido.

La mutación p53 se suele asociar a un peor pronóstico y a tumores Triple negativo, como también los altos niveles de activador de plasminógeno, tanto si hay afectación ganglionar como si no la hay.

Existen diferentes líneas de investigación en genética del cáncer que identifican genes intrínsecos de los tumores que podrían correlacionarse con metástasis a distancia.

- El índice mitótico es indicador de proliferación tumoral. Tumores sin afectación ganglionar, índice mitótico mayor de 10 y menores de 5 cm tienen un 80% de supervivencia a los 10 años comparado con el 90% si el índice mitótico es menor de 10.

La Ki-67 es una proteína nuclear que se detecta en células en diferentes fases del ciclo celular (G1, S, G2 y M), pero está ausente en

células en fase G0. Su detección en el tejido indica la existencia de células tumorales en proliferación.

Captosina D, ploidías y porcentaje de células en fase S se han planteado como factores pronósticos, aunque los estudios resultan controvertidos.

- El pronóstico en función del tipo histológico resulta controvertido en la actualidad, no siendo considerado un factor pronóstico independiente. Es excelente en los casos de cáncer invasivo cribiforme, tubular, tubulolobular y mucinoso, con una supervivencia mayor del 80% a 10 años.

El cáncer de mama inflamatorio presenta, en general, mal pronóstico, con un 28% de supervivencia a los 10 años.

- Otros factores que influyen en el pronóstico:
La presencia de metástasis, recaída antes de los 5 años, localización visceral de esta y la aparición de un segundo tumor empeoran el pronóstico.

La enfermedad cardiovascular y la diabetes son, entre las comorbilidades, las que más impacto pueden tener en la supervivencia de estas pacientes.

El diagnóstico precoz y la correcta estadificación son aspectos importantes. Es un hecho constatado en países industrializados, para todos los grupos de edad y características tumorales, que la supervivencia mejora cuando se facilita el acceso a los procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Aspectos como el estatus socioeconómico y la raza también se han visto relacionados con el pronóstico. La disminución de la supervivencia en mujeres de estatus social más bajo podría explicarse por retrasos diagnósticos, tumores más agresivos y recibir peores tratamientos. Las mujeres de raza negra presentan un exceso de mortalidad por todas las causas y una supervivencia a los 10 años tras el diagnóstico del 58% frente al 66% en las mujeres blancas. En esto también podrían contribuir factores relacionados con el estilo de vida, las comorbilidades y la variación genética.

Existen factores que tienen que ver con el estilo de vida, como la obesidad, el ejercicio físico y las dietas.

La obesidad parece relacionarse con un aumento de riesgo de cáncer de mama contralateral en la posmenopausia y con un aumento de riesgo de padecer segundos tumores.

Las mujeres que realizan ejercicio físico tienen un 40% menos de riesgo de morir por todas las causas, y estudios de controvertido diseño muestran beneficios con dietas ricas en frutas, verduras, legumbres y pescado.

Algunos estudios muestran que la obesidad, el alcohol y un primer embarazo a una edad avanzada aumentan el riesgo de desarrollar tumores ER positivos.

Algunos de los factores pronósticos presentados se han agrupado en índices como Nottingham Prognostic Index, que incluye tamaño tumoral, grado histológico y afectación linfática, y TNM (tamaño del tumor primario, afectación ganglionar y presencia de metástasis a distancia).

2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

❖ Grupo etario

Los sectores etarios están determinados por la edad y la pertenencia a una etapa específica del ciclo vital humano. La clasificación por sectores etarios es la más incluyente de todas en la medida en que todos nacemos, crecemos y envejecemos de manera similar.

❖ Tamaño tumoral

Es un componente esencial del estadio del cáncer mamario. Su potencial metastásico y el pronóstico clínico final se correlacionan con este importante marcador. Actualmente el tamaño tumoral se mide a través de los cortes anatomopatológicos desde que la extirpación de todos los tumores forma parte de la terapia. Sin embargo, la aparición del tratamiento quirúrgico de los cánceres mínimamente invasivos a partir de la ablación de los tumores in situ hará precisa la puesta al día de los medios no invasivos para valorar con seguridad este importante parámetro, puesto que el análisis se efectuará sobre las piezas quirúrgicas así obtenidas. La evaluación anatomopatológica del tamaño tumoral es el patrón empleado para determinar la exactitud de otros métodos de medida de este importante parámetro.

❖ Grado histológico

El grado de un tumor es la descripción de un tumor que se basa en la forma como se ven las células y el tejido de un tumor al microscopio. El grado de un tumor es una indicación de la rapidez con la que probablemente crecerá y se extenderá el tumor.

❖ Localización

Indica el lugar de ubicación del tumor.

❖ Metástasis

Cuando el cáncer se propaga desde la parte del cuerpo donde comenzó (sitio primario) a otras partes del cuerpo se le llama metástasis. La metástasis puede ocurrir cuando las células se desprenden de un tumor canceroso y se desplazan a otras áreas del cuerpo a través del torrente sanguíneo o los vasos linfáticos. (Los vasos linfáticos se parecen mucho a los vasos sanguíneos con la diferencia que transportan un líquido claro llamado linfa de regreso al corazón). Las células cancerosas que se trasladan a través de los vasos sanguíneos o linfáticos se pueden propagar a otros órganos o tejidos en partes distantes del cuerpo.

❖ Tratamiento

Conjunto de medios médicos, quirúrgicos, higiénicos, farmacológicos, entre otros, con los que se pretende curar una enfermedad o un estado patológico.

CAPÍTULO III: VARIABLES

3.1 VARIABLES: INDICADORES

VARIABLE	INDICADOR
GRUPO ETARIO	0: < 50 años 1: \geq 50 años
TAMAÑO TUMORAL	1: < 2 cm 2: 2 – 5 cm 3: > 5 cm 4: PIEL
GRADO HISTOLÓGICO	0: bien diferenciado 1: moderadamente diferenciado 2: pobremente diferenciado

LUGAR DE RECURRENCIA	0: No existe recurrencia 1: local o mama contralateral 2: extensión a otro órgano
METÁSTASIS	0: No 1: Sí
TRATAMIENTO	0: Quimioterapia (QT) 1: Mastectomía Parcial (MP) 2: Mastectomía Radical (MR) 3: Terapia Doble 4: Terapia Triple

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de investigación de acuerdo a su fin es descriptivo, el periodo en que se capta la información es retrospectivo, la evolución del fenómeno en estudio es de corte longitudinal.

4.2 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de investigación se desarrolló mediante método estadístico.

4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

El universo de los datos de la presente investigación comprende a los pacientes atendidos en el servicio de cáncer de mama y patología mamaria con diagnóstico de cáncer mama del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

El tipo de muestreo es no probabilístico.

La unidad de análisis es un paciente con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo en el servicio de cáncer de mama y patología mamaria en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

POBLACIÓN	141 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, entre los periodos de Junio 2012 a Junio del 2015
MUESTRA	34 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2-positivo.

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la obtención de las variables independientes se realizó mediante una ficha de notificación, que fue aprobado mediante Resolución Ministerial N° 660-2006/MINSA, Directiva Sanitaria de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer. Registros Hospitalarios. Se adjunta en anexo 2.

4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

La obtención de la recolección de datos se realizó mediante las historias clínicas que incluyen la ficha de notificación en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. El procedimiento se realizó mediante la siguiente clasificación:

- a) Se clasifica las pacientes por el subtipo de Cáncer de Mama.

- b) Edad al diagnóstico.
- c) Grado histológico en el que se tiene en cuenta los tres tipos grado 1: bien diferenciado, grado 2: moderadamente diferenciado y grado 3: pobremente diferenciado.
- d) Tamaño (T), primero por T1, T2, T3 y T4
- e) Lugar de recurrencia
- f) Metástasis.
- g) Tratamiento más usado

4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

- Métodos de análisis de datos según tipo de variables

Se utilizó el análisis estadístico descriptivo para cada variable (frecuencias y medidas de tendencia central).

Los resultados se presentaran en cuadros y gráficos, expresando los datos obtenidos en expresión nominal y porcentual.

Para el Análisis de datos serán utilizados los estadísticos descriptivos (variables independientes) con sus medidas de tendencia central como son:

- Tablas de frecuencia;
- Media aritmética;
- Mediana;
- Moda y
- Porcentajes representados en cuadros y gráficos.

- Programas a utilizar para análisis de datos

Los datos obtenidos se procesaron en el programa SPSS.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 RESULTADOS

5.1.1. Prevalencia de Cáncer de Mama HER2 – positivo

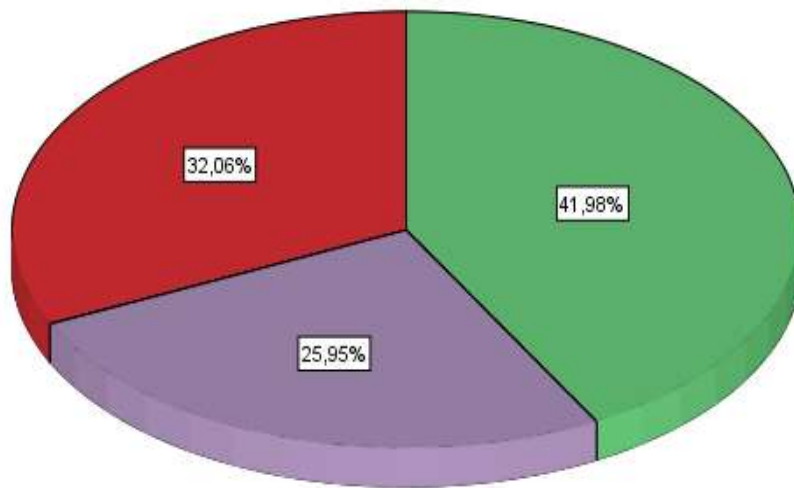
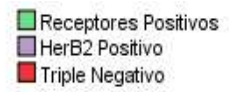
Tabla N° 5

Inmuno – histoquímica para clasificación del cáncer de mama en el Hospital
Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Receptores Positivos	55	42,0	42,0	42,0
HerB2 Positivo	34	26,0	26,0	67,9
Triple Negativo	42	32,1	32,1	100,0
Total	131	100,0	100,0	

Gráfico N° 6

Inmuno – histoquímica para clasificación del cáncer de mama en el Hospital
Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



5.1.2. Grupo etario con cáncer de mama HER2 – positivo

Tabla N° 6

Grupo etario con cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Menores de 50 años	24	70,6	70,6	70,6
Mayores o Igual a 50 años	10	29,4	29,4	100,0
Total	34	100,0	100,0	

Gráfico N° 7

Grupo etario con cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

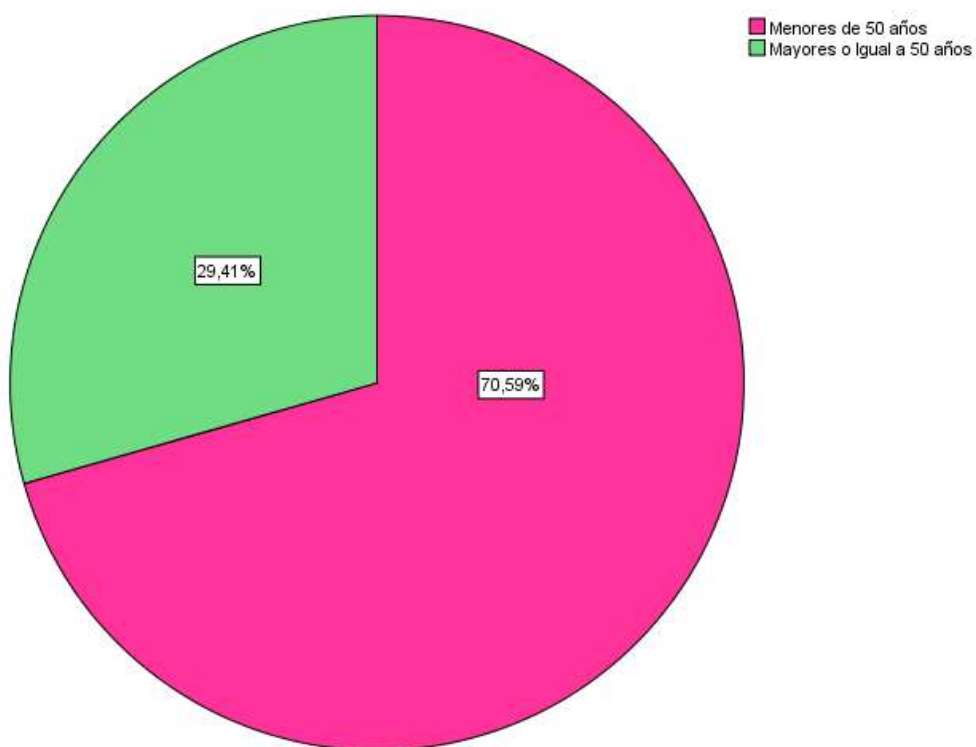


Tabla N° 7

Estadísticos del grupo etario con cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

N	Válido	34
	Perdidos	0
Media		47,882
Mediana		47,500
Moda		48,0
Desviación estándar		11,5201
Mínimo		26,0
Máximo		84,0

Gráfico N° 8

Media del grupo etario con cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

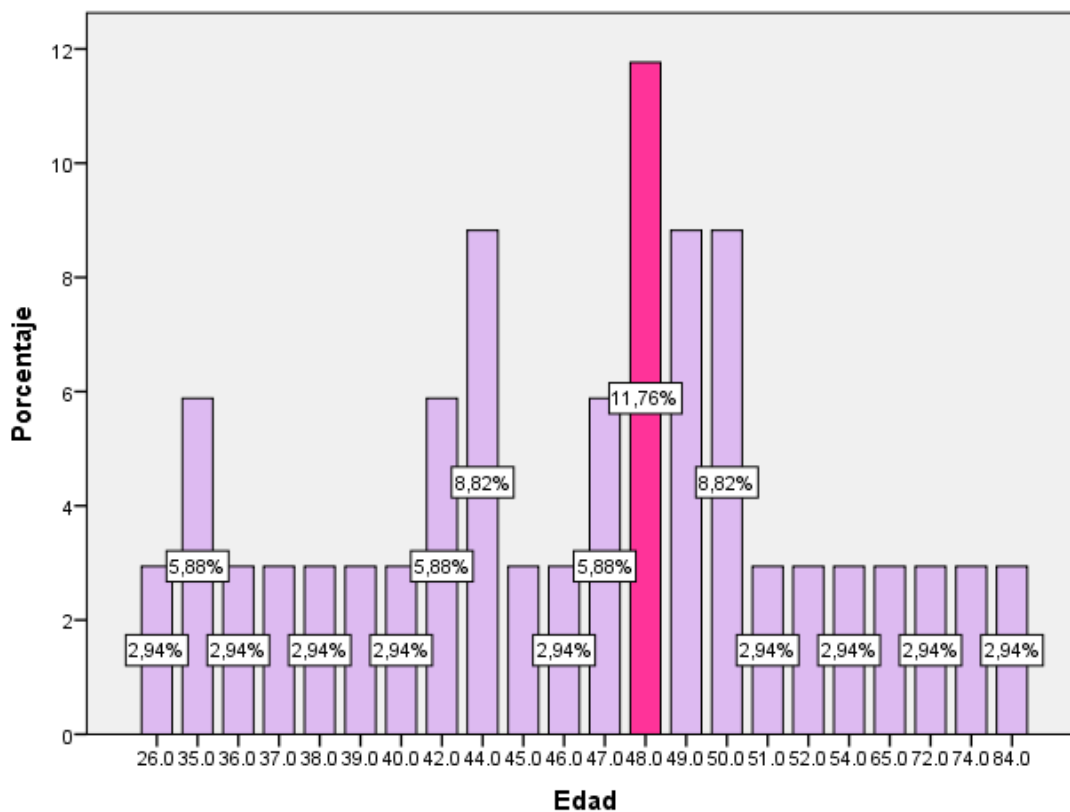


Tabla N° 8

Tabla cruzada del grupo etario con cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

			Edad		Total
			Menores de 50 años	Mayores o iguales a 50 años	
Subtipo	Otro tipo	Recuento	46	51	97
		Recuento esperado	51,8	45,2	97,0
	HerB Positivo	Recuento	24	10	34
		Recuento esperado	18,2	15,8	34,0
Total	Recuento		70	61	131
	Recuento esperado		70,0	61,0	131,0

Tabla N° 9

Prueba de Chi cuadrado del grupo etario con cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significaci ^ó n asint ^ó tica (bilateral)	Significaci ^ó n exacta (bilateral)	Significaci ^ó n exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,430 ^a	1	,020		
Correcci ^ó n de continuidad ^b	4,539	1	,033		
Raz ^ó n de verosimilitud	5,579	1	,018		
Prueba exacta de Fisher				,027	,016
N de casos v^álidos	131				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento m^ínimo esperado es 15,83.

b. S^ólo se ha calculado para una tabla 2x2

5.1.3. Tama^ño tumoral del c^ánncer de mama HER2 – positivo

Tabla N° 10

Tama^ño tumoral del c^ánncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje v ^á lido	Porcentaje acumulado
V ^á lido < 2 CM	2	5,9	5,9	5,9
2-5 CM	16	47,1	47,1	52,9
> 5 CM	4	11,8	11,8	64,7
PIEL	12	35,3	35,3	100,0
Total	34	100,0	100,0	

Gráfico N° 9

Tamaño tumoral del cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

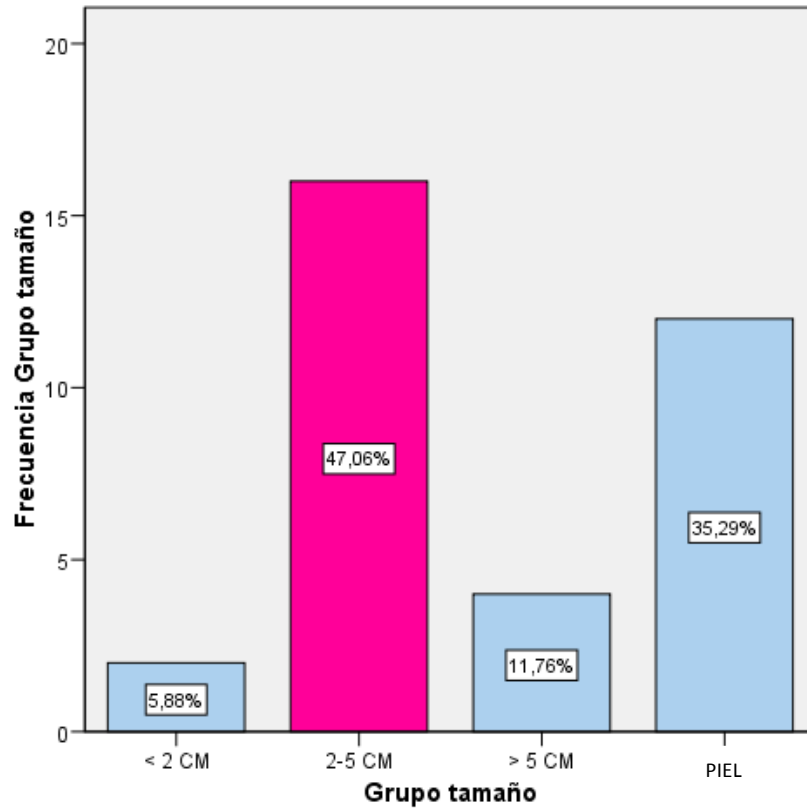


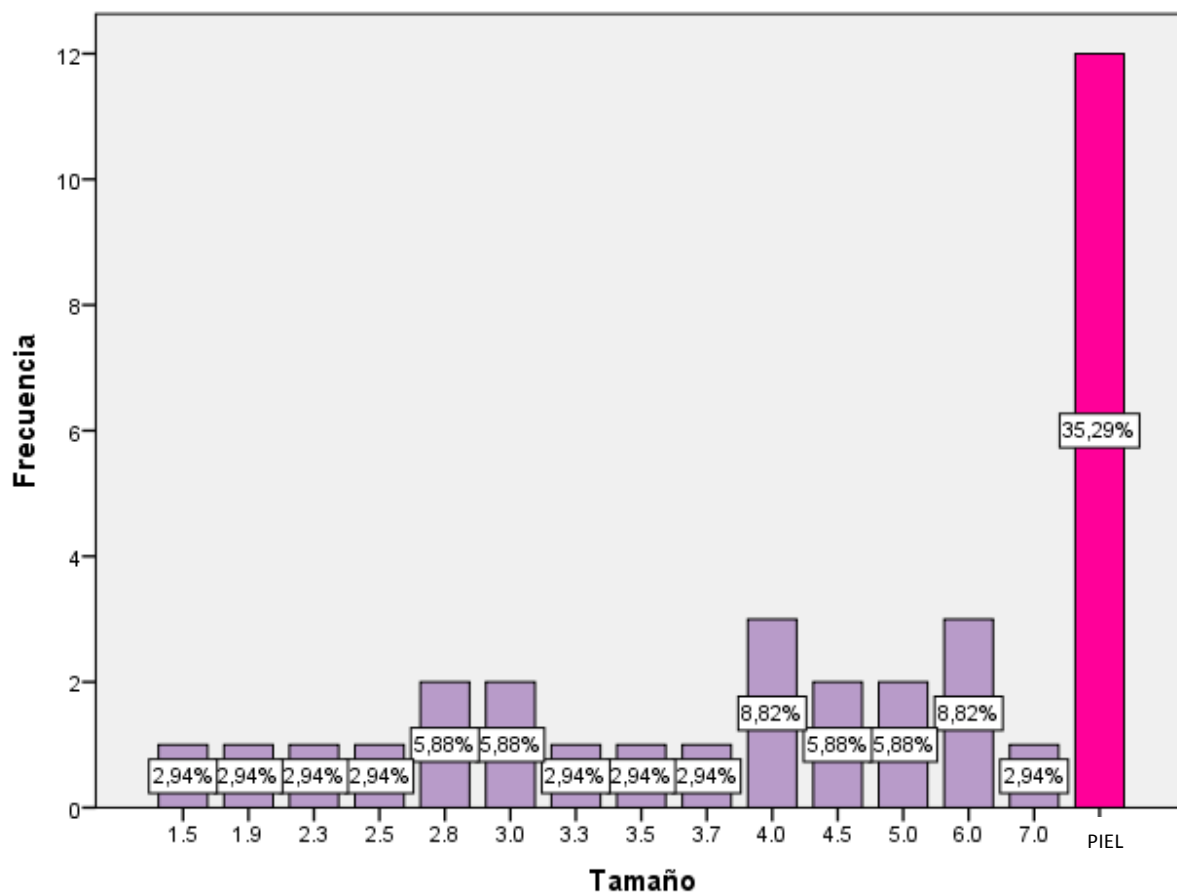
Tabla N° 11

Estadísticos del tamaño tumoral del cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

N	Válido	34
	Perdidos	0
Media		6,068
Mediana		5,000
Moda		10,0
Desviación estándar		3,1702
Mínimo		1,5
Máximo		PIEL

Gráfico N° 10

Media del tamaño tumoral del cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015



Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

			Tamaño				Total
			Menores de 2cm	de 2 a 5cm	Mayores a 5cm	Compromete Piel	
Subtipo	Otro tipo	Recuento	8	51	8	30	97
		Recuento esperado	7,4	49,6	8,9	31,1	97,0
	HerB Positivo	Recuento	2	16	4	12	34
		Recuento esperado	2,6	17,4	3,1	10,9	34,0
Total	Recuento		10	67	12	42	131
	Recuento esperado		10,0	67,0	12,0	42,0	131,0

Tabla N° 13

Prueba de Chi cuadrado del tamaño tumoral del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,824 ^a	3	,844
Razón de verosimilitud	,816	3	,846
N de casos válidos	131		

a. 2 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,60.

5.1.4. Grado Histológico del cáncer de mama HER2 – positivo

Tabla N° 14

Grado histológico del cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido BIEN DIFERENCIADO	3	8,8	8,8	8,8
MODERADAMENTE DIFERENCIADO	9	26,5	26,5	35,3
POBREMENTE DIFERENCIADO	22	64,7	64,7	100,0
Total	34	100,0	100,0	

Gráfico N° 11

Grado histológico del cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

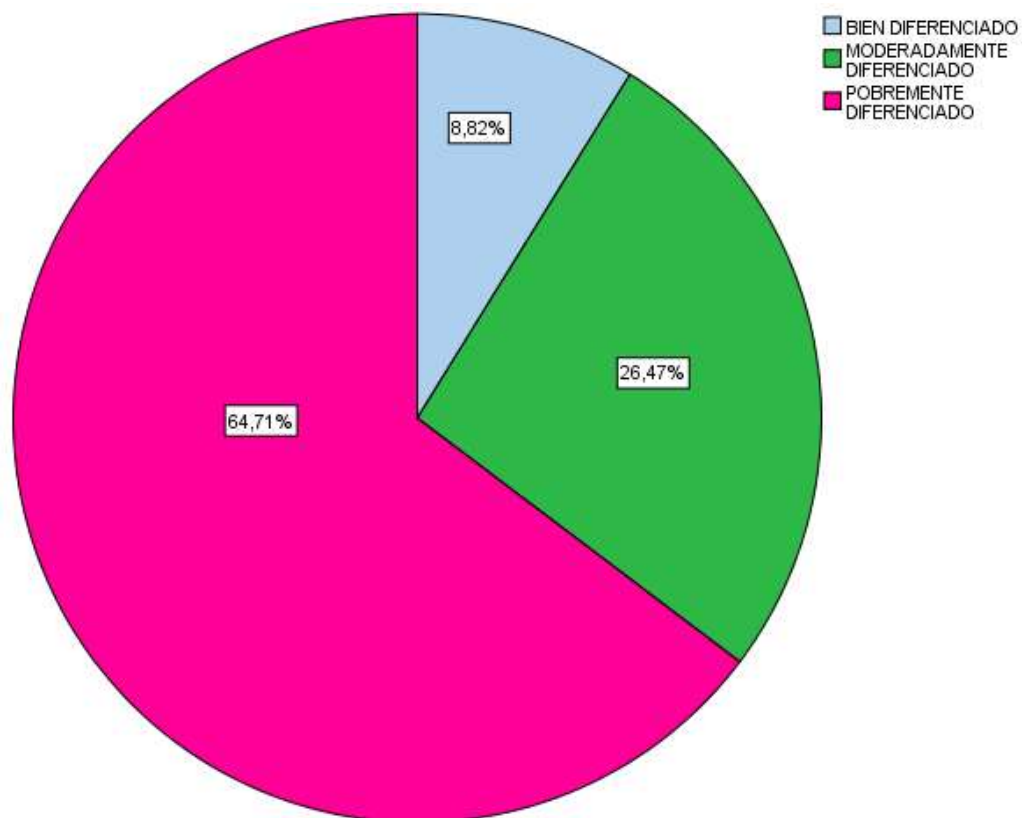


Tabla N° 15

Tabla cruzada del grado histológico del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

			GH			Total
			Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Pobrememente diferenciado	
Sub tipo	Otro tipo	Recuento	6	43	48	97
		Recuento esperado	6,7	38,5	51,8	97,0
	HerB Positivo	Recuento	3	9	22	34
		Recuento esperado	2,3	13,5	18,2	34,0
Total	Recuento		9	52	70	131
	Recuento esperado		9,0	52,0	70,0	131,0

Tabla N° 16

Prueba de Chi cuadrado del grado histológico del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,370 ^a	2	,05
Razón de verosimilitud	3,494	2	,04
N de casos válidos	131		

a. 1 casillas (16,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,34.

5.1.5. Lugar de recurrencia del cáncer de mama HER2 – positivo

Tabla N° 17

Lugar de recurrencia del cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido NO RECURRENCIA	21	61,8	61,8	61,8
AFECCIÓN LOCAL	11	32,4	32,4	94,1

EXTENSIÓN	2	5,9	5,9	100,0
Total	34	100,0	100,0	

Gráfico N° 12

Lugar de recurrencia del cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

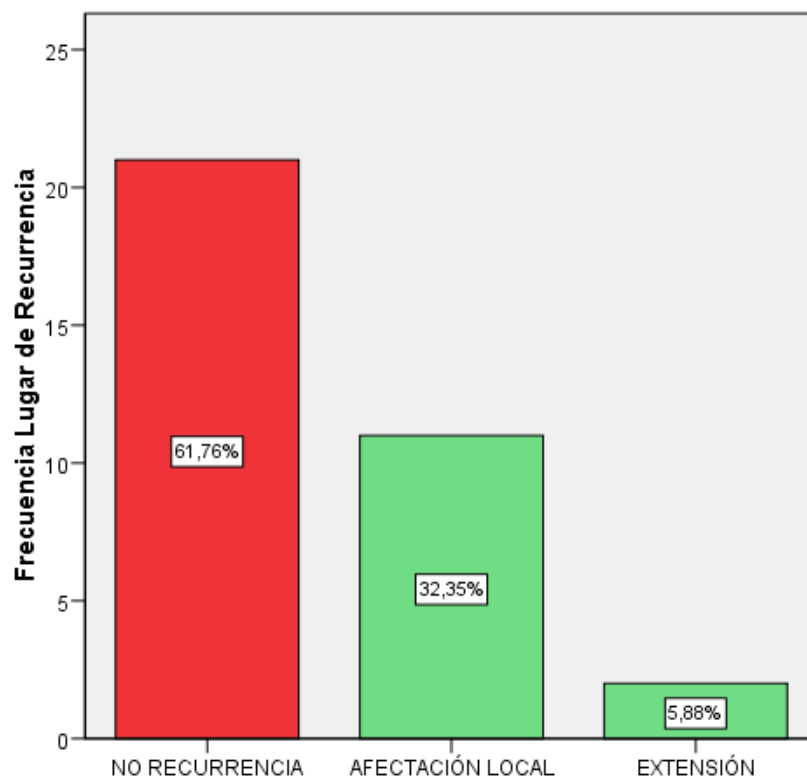


Tabla N°

Lugar de Recurrencia

18

Tabla cruzada del lugar de recurrencia del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

			RECUR				Total
				NO	LOCAL	EXT	
Sub tipo		Recuento	1	0	0	0	1
		Recuento esperado	,0	,6	,4	,1	1,0
Otro tipo		Recuento	0	53	37	7	97
		Recuento esperado	,7	54,4	35,3	6,6	97,0
H+		Recuento	0	21	11	2	34

Total	Recuento esperado	,3	19,1	12,4	2,3	34,0
	Recuento	1	74	48	9	132
	Recuento esperado	1,0	74,0	48,0	9,0	132,0

Tabla N° 19

Prueba de Chi cuadrado del lugar de recurrencia del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	132,52 6 ^a	6	,00
Razón de verosimilitud	12,284	6	,05
N de casos válidos	132		

a. 7 casillas (58,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,01.

5.1.6. Metástasis del cáncer de mama HER2 – positivo

Tabla N° 20

Metástasis del cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido NO METÁSTASIS	32	94,1	94,1	94,1
SI METÁSTASIS	2	5,9	5,9	100,0

Total	34	100,0	100,0
-------	----	-------	-------

Gráfico N° 13

Metástasis del cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

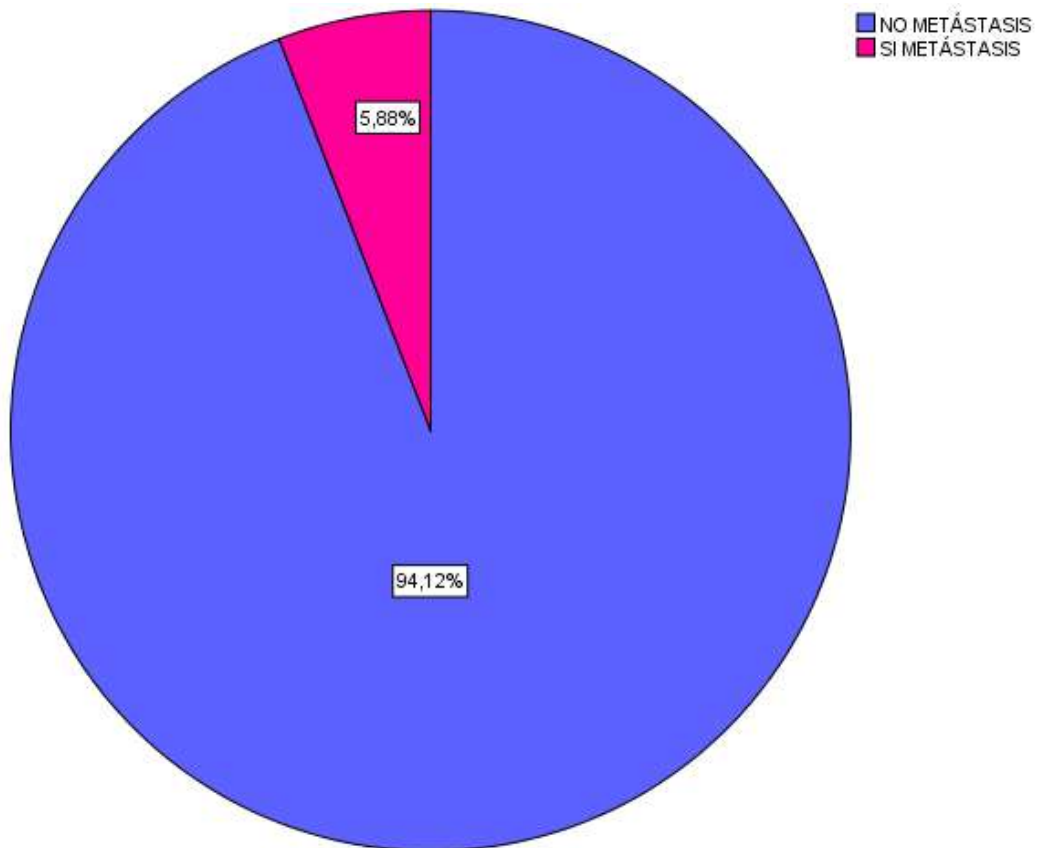


Tabla N° 21

Tabla cruzada de metástasis del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

			MTT		Total
			NO	SI	
Sub tipo		Recuento	1	0	1
		Recuento esperado	,0	,9	1,0
Otro tipo		Recuento	0	88	97
		Recuento esperado	,7	88,2	97,0

	H+	Recuento	0	32	2	34
		Recuento esperado	,3	30,9	2,8	34,0
Total		Recuento	1	120	11	132
		Recuento esperado	1,0	120,0	11,0	132,0

Tabla N° 22

Prueba de Chi cuadrado de metástasis del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	132,38 0 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	12,163	4	,016
N de casos válidos	132		

a. 6 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,01.

5.1.7. Tratamiento del cáncer de mama HER2 - positivo

Tabla N° 23

Tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido QT	3	8,8	8,8	8,8
MP	8	23,5	23,5	32,4

MR	5	14,7	14,7	47,1
TERAPIA DOBLE	17	50,0	50,0	97,1
TERAPIA TRIPLE	1	2,9	2,9	100,0
Total	34	100,0	100,0	

Gráfico N° 14

Tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

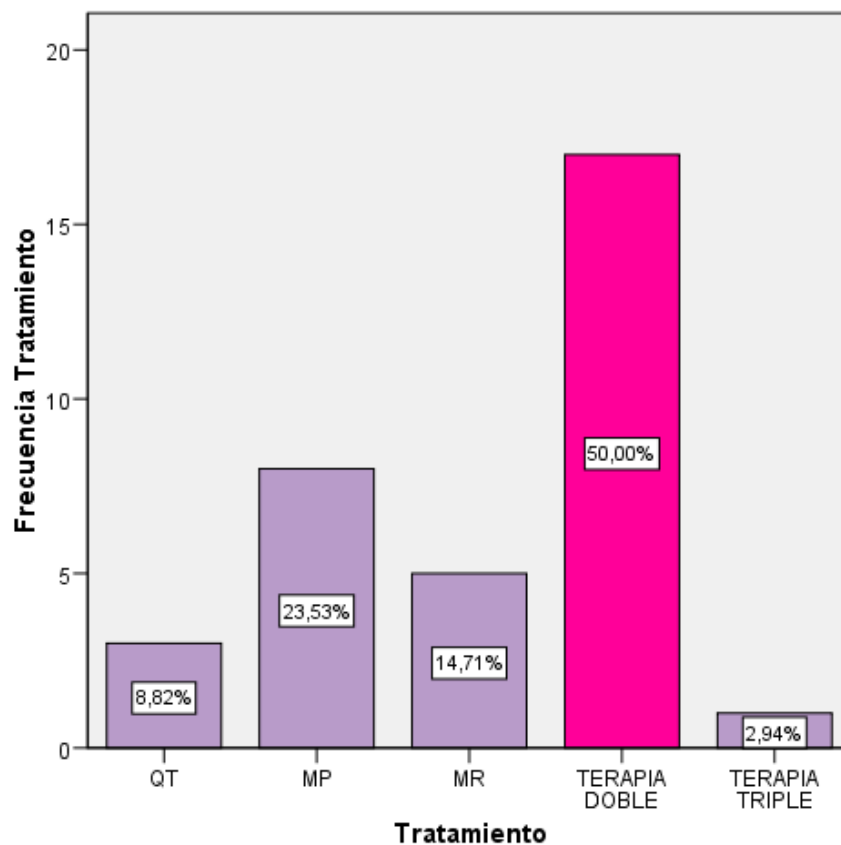


Tabla N° 24

Tabla cruzada del tratamiento del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Tratamiento					Total
	Qt	MP	MR	Terapia Doble	Terapia Triple	

Sub tipo	Otro tipo	Recuento	13	9	7	53	15	97
		Recuento esperado	11,8	12,6	8,9	51,8	11,8	97,0
	HerB Positivo	Recuento	3	8	5	17	1	34
		Recuento esperado	4,2	4,4	3,1	18,2	4,2	34,0
Total		Recuento	16	17	12	70	16	131
		Recuento esperado	16,0	17,0	12,0	70,0	16,0	131,0

Tabla N° 25

Prueba de Chi cuadrado del tratamiento del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,247 ^a	4	,05
Razón de verosimilitud	9,674	4	,04
N de casos válidos	131		

a. 4 casillas (40,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,11.

5.1.8. Análisis de Resultados

- ❖ En cuanto al diagnóstico inmunohistoquímico para la clasificación del cáncer de mama, de los 131 casos registrados (excluyendo 10 casos que no presentaron estudio de inmunohistoquímica), el 41, 96% (55 casos) fueron de receptores positivos, el 32,06% (42 casos) fueron de triple

negativo, y un 25,95% (34 casos) corresponden al tipo HER2-positivo (**Tabla N° 5 y Gráfico N° 6**).

- ❖ En el periodo de estudio Junio 2012 – Junio 2015, más de la mitad (70,59%) de los casos (24) se detectaron en mujeres con menos de 50 años, con menor porcentaje (29,41%) de los casos (10) se detectaron en mujeres con 50 años a más (**Tabla N° 6 y Gráfico N° 7**). El promedio de la edad es de 48 años con un 11,76%. (**Tabla N° 7 y Gráfico N° 8**). El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi-cuadrado, muestra diferencias significativas del grupo etario, por lo que se puede afirmar que existe asociación entre ambas variables con un $p=0.027$ (**Tabla N° 8 y 9**).
- ❖ El tamaño tumoral del cáncer de mama HER 2 – positivo, de los 34 casos registrados, el 47,06% (16 casos) se encuentran entre 2 a 5 cm, el 35,29% (12 casos) llega hasta pie, el 11.76% (4 casos) es mayor de 5 cm, pero que no llega a piel, y el 5,88% (2 casos) es menor de 2 cm. (**Tabla N° 10 y Gráfico N°9**). El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, no muestra diferencias significativas del tamaño, no hay evidencia estadísticamente significativa para afirmar que exista asociación entre las variables, $p=0,844$. (**Tabla N° 12 y 13**).
- ❖ En cuanto al grado histológico del cáncer de mama HER 2 - positivo, de los 34 casos registrado, el 64,71% (22 casos) fue pobremente diferenciado, el 26,47% (9 casos) corresponde a moderadamente diferenciado, y el 8,82% (3 casos) son bien diferenciados. (**Tabla N° 14 y Gráfico N° 11**). El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, muestra diferencias significativas de los grados histológicos; existe evidencia para afirmar la asociación entre las variables $p=0,05$ (**Tabla N° 15 y 16**).
- ❖ El lugar de recurrencia del cáncer de mama HER 2 – positivo, de los 34 casos registrados, el 61,76% (21 casos) no hace ninguna recurrencia, el 32,35% (11 casos) recurre localmente, y el 5,88% (2 casos) hace recurrencia a extensión. (**Tabla N° 17 y Gráfico N° 12**). El estudio

estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi-cuadrado, muestra diferencias significativas; existe evidencia para afirmar la asociación entre las variables $p= 0,00$ (**Tabla N° 18 y 19**).

- ❖ En cuanto a ver si se presentó metástasis en los 34 casos registrados de cáncer de mama HER 2 – positivo, el 94,12% (32 casos) no hicieron metástasis, mientras que el 5,88% (2 casos) sí hizo metástasis. (**Tabla N° 20 y Gráfico N° 13**). El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, muestra diferencias significativas en la presencia de metástasis; existe evidencia para afirmar la asociación entre las variables $p= 0,00$ (**Tabla N° 21 y 22**).
- ❖ De los 34 casos con diagnóstico de cáncer de mama HER2 – positivo, el 100% recibió algún tipo de tratamiento. De los casos que recibieron tratamiento, los tratamientos más frecuentes fueron la terapia doble (mastectomía radical + quimioterapia) con un 50% (17 casos), Mastectomía parcial con un 23,53% (8 casos), mastectomía radical con un 14,71% (5 casos). Todas las opciones de tratamiento recibidas se describen en la **Tabla N° 23 y Gráfico N° 14**. El estudio estadístico comparativo intergrupos, mediante la prueba de Chi- cuadrado, muestra diferencias significativas en el tipo de tratamiento realizado; existe evidencia para afirmar la asociación entre las variables $p= 0,05$ (**Tabla N° 24 y 25**).

5.2 DISCUSIÓN

El cáncer de mama describe a un grupo heterogéneo de enfermedades con distintos perfiles de expresión genética, los cuales se han agrupado en subtipos con similares características clínicas y biológicas. A pesar de que inicialmente estos subtipos fueron identificados por estudios de cDNA Microarrays, actualmente es posible llegar a un aproximación mediante el estudio inmunohistoquímico de marcadores como RE, RP y HER 2.

En la revista Scielo, “Cáncer de mama”, el autor Edgardo Bernardello”, señala la amplificación o sobreexpresión del protooncogén HER 2 positivo es un factor de enorme importancia a la hora de establecer pronóstico y decidir la adyuvancia. Su sobreexpresión es un franco factor negativo, y sólo se lo interpreta como relativamente favorable ante la aún más adversa situación del triple negativo. En el presente trabajo de investigación se encuentra que el tipo HER 2 positivo se encuentra en frecuencia luego del Triple negativo. Lo que indica la frecuencia de presentación de los mismos.

En el artículo “cáncer de mama en mujeres menores de 40 años”, el autor Guillermo Martínez-Cruz, señala que en más de 50% de casos, se presentan en mujeres menores de 54 años de edad. En el presente trabajo se encontró que el 70,59% del total de los casos con cáncer de mama HER 2 positivo se encuentran en el grupo de menores de 50 años. Además en el artículo mencionado, señala que numerosos estudio sugieren que las mujeres jóvenes con cáncer de mama, particularmente menores de 35 años, tienen más probabilidades de que su enfermedad se le asocie factores pronósticos negativos, y que en análisis multi-variables se ha confirmado que la edad es un indicador pronóstico desfavorable.

En el artículo “influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial”, señalan que la mediana del tamaño tumoral patológico fue de 2,8 cm, lo que concuerda con la tesis, que la mayor parte de los casos se encuentran entre 2 a 5 cm. con un 47,06%. Además también se señala en dicho artículo que la mayor proporción de tumores se presentó en grado histológico I con un 91,1%, seguido de grado II con un 6,3% y grado III con un 0,1%. En dicho artículo señalan que en todo el periodo de seguimiento, se observaron que en cuanto a recurrencias el 7.24% fueron locales, y el 92,75% fueron a distancia, lo que no concuerda con el trabajo de investigación, porque se encontró que en mayor porcentaje (61,76%) no hubo recurrencia, mientras que el 32,35% tuvo recurrencia local.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

1. Durante el periodo junio del 2012 a junio del 2015 se registraron 141 casos nuevos de cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. De éstos, 34 casos corresponden, según inmunohistoquímica a HER2 – positivo.
2. Con respecto al grupo etario, se observa que con mayor frecuencia corresponde a los pacientes con menos de 50 años, que fueron el 70,59%. El promedio de edad al diagnóstico fue de 48 años, con un porcentaje que corresponde al 11,76%.
3. Con respecto al tamaño tumoral, se observa que el 47,06% corresponde al tamaño tumoral que se encuentra entre 2 a 5 cm. El promedio del tamaño tumoral fue de extensión a piel, con un 35,29%.
4. Con respecto al grado histológico, se observa que el 64,71% corresponde a pobremente diferenciado.
5. Con respecto al lugar de recurrencia, se obtuvo que el 61,76% no tuvo recurrencia local, ni regional ni extensión a otros órganos.
6. Con respecto a la metástasis, se obtuvo que el 94,12% no cursó con metástasis a otros órganos.
7. Con respecto al tratamiento, se obtuvo que el 50,00% recibió tratamiento con terapia doble, que incluye mastectomía radical y quimioterapia.

RECOMENDACIONES

1. Mejorar el registro de datos de las historias clínicas de los pacientes, para mejorar la calidad de la información del Registro Hospitalario de Cáncer.
2. Evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos administrados a los pacientes, según las características del tumor y estadio clínico.
3. Realizar campañas de consejería y despistaje de cáncer, para detectar precozmente los casos en la población.
4. Apoyar la implementación del Registro Poblacional de Cáncer de Mama, insumo importante como herramienta para la gestión, docencia e investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McPherson, K. (2000). Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. 32, pp.624-628.
2. Pacohuanaco Apaza, M. (2013). Conocimiento, actitud y su relación con la práctica del autoexamen de mama en adolescentes del nivel secundario de la Institución Educativa Mariscal Cáceres Tacna - 2012. Bachiller. Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann -Tacna.
3. Manuel Ezequiel Ramírez Bustos, M. (2015). Comportamiento del cáncer de mama en mujeres de 22 - 39 años del Hospital Mario Muñoz - Monografias.com. [online] Monografias.com. Available at: <http://www.monografias.com/trabajos94/comportamiento-del-cancer-mama-mujeres-22-39-anos-del-hospital-mario-munoz/comportamiento-del-cancer-mama-mujeres-22-39-anos-del-hospital-mario-munoz.shtml> [Accessed 26 Set. 2015].
4. Knaul, F., Nigenda, G., Lozano, R., Arreola-Ornelas, H., Langer, A. and Frenk, J. (2009). Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. Salud pública Méx, 51, pp.s335-s344.
5. Gutiérrez-Aguado, A. (2012). Costo utilidad de intervenciones preventivas para cáncer de mama en el Perú. Scielo.org.pe, 58(4), p.2.
6. Romani, F., Gutiérrez, C. and Ramos-Castillo, J. (2011). autoexamen de mama en mujeres peruanas: prevalencia y factores sociodemográficos asociados. Análisis de la Encuesta Demográfica de Salud Familiar (ENDES). Scielo, 77(1).

7. Instituto Nacional de Salud (2013). Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, [online] (1). Available at: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/revista/pdf/rpmesp2013.v30.n1.pdf> [Accessed 26 Sep. 2015].
8. Minsa.gob.pe, (2015). El Día Mundial contra el Cáncer de Mama se celebra todos los 19 de octubre. INEN señala que es importante promover el autoexamen a partir de los 20 años.. [online] Available at: http://www.minsa.gob.pe/portada/prensa/nota_completa.asp?nota=15426 [Accessed 18 Sep. 2015].
9. Características patológicas asociadas al carcinoma de mama HER-2 positivo. (2009). Scielo, 66(2).
10. Martínez-Cruz, G., Juárez-Ramiro, A., Pichardo-Cuevas, M. and Martín-Ordoñez, A. (2010). Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años. ELSEVIER, 9(6).
11. Delgado, L., Fresco, R., Santander, G., Aguilar, S. and Camejo, N. (2010). Expresión tumoral de HER-2, receptores de estrógenos y de progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. Revista Médica Uruguaya, 26(3), pp.145-153.
12. Arrechea Irigoyen, M., Vicente García, F., Córdoba Iturriagagoitia, A. and Ibáñez Beroiz, B. (2011). Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. Scielo, 34(2).
13. Morales, L., Reigosa, A., Caleiras, E., Mora, R. and Marrero, N. (2008). Expresión del HER2/neu en pacientes venezolanas con cáncer de mama localmente avanzado. Scielo, 49(1).
14. Colomer, R., Montero, S., Roper, S. and Menéndez, J. (2001). El oncogén HER2 como ejemplo del progreso diagnóstico y terapéutico en cáncer de mama. ELSEVIER, 14(1).
15. López, N., Sanchez, J. and De Santiago, J. (2015). Cáncer de mama con Her-2-neu y receptores hormonales positivos. Tratamiento sistémico primario, biopsia del ganglio centinela y hormonoterapia. Scielo, 78(1).
16. González Niño, L., Ávila Garavito, A. and Echeverri Jaramillo, C. (2009). Cáncer de mama: HER2/neu, métodos diagnósticos y consideraciones clínicas. Revista Colombia de Cancerología, 11(1), pp.40-57.

17. Álvarez Goyanes, R., Escobar Pérez, X., Camacho Rodríguez, R. and Franco Odio, S. (2010). Prevalencia del HER2 en el Cáncer de Mama en Cuba. *Revista en Cancerología*, 4, pp.135-141.
18. Azpeitia Castillo, N. (2014). Prevalencia de Cáncer de Mama en el Hospital General de Querétaro (Enero - Diciembre 2012). Bachiller. Universidad Autónoma de Querétaro. Facultad de Medicina Especialidad.
19. BOOK REVIEW. (2003). *Nordic Journal of Psychiatry*, 57(5), pp.393-394.
20. MINGAonline.uach.cl, (2015). Cuadernos de cirugía (Valdivia) - Clasificación molecular del cáncer de mama. [online] Available at: http://mingaonline.uach.cl/scielo.php?pid=S0718-28642011000100010&script=sci_arttext [Accessed 16 Oct. 2015].
21. Andrés Angarita, F. and Andrés Acuña, S. (2015). Cáncer de seno: de la epidemiología al tratamiento. [online] Available at: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v49n3/4.%20Cancer.pdf> [Accessed 9 Oct. 2015].
22. Sites.google.com, (2015). Desarrollo y embriología - MAMOGRAFIA tecnica y lectura - Lic. Alejandra Galvez-. [online] Available at: <https://sites.google.com/site/mamografiarx/desarrollo-y-embriologia> [Accessed 26 Sep. 2015].
23. Acea Nebril, B. (2013). *Cirugía oncológica de la mama + acceso web*. London: Elsevier Health Sciences Spain.
24. Upch.edu.pe, (2015). Anatomía y Fisiología de la Glandula Mamaria. [online] Available at: <http://www.upch.edu.pe/ehas/pediatria/lactancia%20materna/Clase%20301%20-%2010.htm> [Accessed 21 Sep. 2015].
25. Valdés, V. and Pérez, A. (2015). Fisiología de la Glándula mamaria y lactancia. [online] UNICEF. Available at: <http://www.unicef.cl/lactancia/docs/mod02/FISIOLOGIA%20DE%20LA%20GLANDULA%20MAMARIA%20Y%20LACTANCIA.pdf> [Accessed 29 Sep. 2015].
26. Cancer.org, (2015). Cáncer de Seno. [online] Available at: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno-que-es-que-es-cancer-de-seno> [Accessed 13 Sep. 2015].

27. Who.int, (2015). OMS | Cáncer de mama: prevención y control. [online] Available at: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index2.html> [Accessed 17 Sep. 2015].
28. American Cancer Society, (2014). Cáncer de mama. [online] Available at: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/recursosadicionales/fragmentado/cancer-de-seno-deteccion-temprana-signs-symptoms-br-ca> [Accessed 14 Sep. 2015].
29. Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada, (2014). Plataformas genómicas del cáncer de mama: avances hacia una medicina personalizada. [online] Available at: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/actividad_docente_e_investigadora/clases_residentes/2014/clase2014_plataformas_genomicas_cancer_mama.pdf [Accessed 3 Sep. 2015].
30. Álvarez Hernández, C., Vich Pérez, P., Brusint, B., Cuadrado Rouco, C., Díaz García, N. and Robles Díaz, L. (2014). Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). SEMERGEN - Medicina de Familia, 40(8), pp.460-472.
31. Who.int, (2015). OMS | Cáncer de mama: prevención y control. [online] Available at: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index3.html> [Accessed 21 Sep. 2015].
32. Radionacional.com.pe, (2016). Día Mundial Contra el Cáncer de Mama: Importancia de su prevención y detección | www.radionacional.com.pe/. [online] Available at: <http://www.radionacional.com.pe/noticias/nacional-en-la-noticia/d-mundial-contra-el-cancer-de-mama-importancia-de-su-prevencion-y-deteccion> [Accessed 10 Jan. 2016].
33. Anon, (2016). [online] Available at: http://www.cancernetwork.com/all/editorial/cancernetwork/pdfs/IFP_2Spanish.pdf [Accessed 4 Jan. 2016].

ANEXOS

ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA
GRUPO ETARIO	Edad en años según grupos etarios.	0. Menor de 50 años 1. Mayor o igual de 50 años	Se consideró la edad según dos grupos etarios, menor a 50 años, y mayor o igual a 50 años.	La edad de la paciente medida en años al momento del diagnóstico de cáncer de mama, se considera de peor pronóstico si es diagnosticado a menor edad
TAMAÑO TUMORAL	Tumores con menos de 2 cm. (T1) y con más de 2 cm. (T2, T3 y T4).	1. < 2cm 2. > 2cm 3. >5cm 4. Afecta pared torácica o piel	La clasificación de la T, para el estudio descriptivo se consideró teniendo en cuenta la clasificación TNM de la sexta edición del Cáncer Staging Manual de la AJCC (American Joint Cancer Committee).	Tamaño del tumor medido en centímetros, es considerado como factor pronóstico; a menor tamaño mejor pronóstico
GRADO HISTOLÓGICO	Bien, moderadamente y pobremente diferenciado	0. Bien diferenciado 1. Moderadamente diferenciado 2. Pobremente diferenciado.	En el grado histológico, se siguió los criterios del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Hipólito Unanue, considerando grados, G1, G2 y G3.	Clasificación que tiene en cuenta elementos como formación tubular, pleomorfismo nuclear y número de mitosis presentes. Considerado como factor pronóstico

			Para los estudios descriptivos se consideró los 3 tipos, pero para los estudios comparativos los dividimos en dos grupos, los bien y moderadamente diferenciados en un grupo y los pobremente diferenciados en otro grupo.	independiente del tamaño. A menor grado histológico mejor pronóstico
LUGAR DE RECURRENCIA	DE Órgano comprometido en la recurrencia de la patología.	0. no existe recurrencia. 1. local o mama contralateral 2. extensión a otro órgano	Se consideró el lugar de recurrencia según el órgano, donde se presenta un tumor secundarios al Cáncer de Mama	Órgano afectado por un tumor secundario el Cáncer de Mama
TRATAMIENTO	Tratamiento más usado en el Cáncer de Mama HER2 positivo.	0. Quimioterapia 1. Mastectomía parcial 2. Mastectomía radical 3. Terapia doble 4. Terapia triple	Tratamiento quirúrgico y/o adyuvante que se realiza en la patología	Tratamiento más usado en el Cáncer de Mama HER2 positivo

ANEXO 2: INSTRUMENTOS

DIRECTIVA SANITARIA N° 004 - MINSA/DGE - V.01
DIRECTIVA SANITARIA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL CÁNCER
REGISTROS HOSPITALARIOS

FICHA DE NOTIFICACION

Hospital: _____

Fecha de Admisión: _____ N° HC: _____ Número de Ficha: _____ Fecha de último Control: _____ Clase de Caso: _____

Paciente: _____

Sexo: M F Nombres: _____ Fecha de Nacimiento (dd/mm/aaaa): _____ Apellido paterno: _____ Apellido Materno: _____
 Edad*: _____ A () M () D ()
*Calcular según Fecha de Nac.

Grado de Instrucción: _____ Ocupación: _____

Tipo de Documento: _____ N° Documento: _____

Lugar de Nacimiento: _____

Lugar de Residencia: _____

Departamento: _____ Provincia: _____ Distrito: _____

Departamento: _____ Provincia: _____ Distrito: _____

Condición de Asegurado: _____ Domicilio: _____ Teléfono Fijo: _____ Móvil: _____

Persona de Referencia: _____

Tipo de Parentesco: _____ Nombres: _____ Apellido paterno: _____ Apellido Materno: _____
 Teléfono de Referencia: _____

Dirección de Referencia: _____

Tipo de Referencia: _____ Fecha de Referencia: _____ Tiempo de Enfermedad (días): _____

Región que refiere: _____ Servicio que refiere: _____

Dx Clínico de Cáncer: _____

Clasificación T N M: T N M Fecha de Primer Dx: _____ (Fecha de Incidencia)

Estadio Clínico: _____

Método de Primer Diagnóstico	Departamento/Servicio
1 () Programa de Detección/Tamizaje	1 () Medicina
2 () Hallazgo incidental por Exploración Clínica	2 () Cirugía
3 () Hallazgo incidental por Exploración Endoscópica	3 () Ginecología
4 () Hallazgo incidental por Imágenes	4 () Pediatría
5 () Hallazgo incidental por Exploración Quirúrgica	5 () Emergencia
6 (x) Presentación Clínica (con síntomas)	6 () Oncología
7 () Hallazgo incidental en la Autopsia	7 () Cirugía Pediátrica
8 () Otros	8 () Otros
9 () Desconocido	9 () No Especificado

Topografía (CIE - O): _____ Morfología (CIE - O): _____

Grado Diferenciación: _____ Lateralidad: _____

Base del Dx

0 () Sólo por Certificado de Defunción	Diagnóstico
1 () Solamente Clínico	Histológico
2 () Por Imágenes: RX, Ecografía, TAC/RM	_____
3 () Por Endoscopia, Colonoscopia, IVAA, etc.	_____
4 () Cirugía Exploradora	_____
5 () Exámenes bioquímicos y/o inmunológicos	_____
6 () Citología o Hematología Lámina	_____
7 () Histología de Metástasis	_____
8 () Histología de Tumor Primario	_____
9 () Autopsia	N° Anat-Patológica: _____
10 () base de Diagnóstico Desconocida	_____

IMPRESA DEL HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UMAKKE 47510599

Tratamiento	Tratamiento Inicial	Cirugía <input type="checkbox"/>	Radioterapia <input type="checkbox"/>	Inmunoterapia <input type="checkbox"/>	Medicina Nuclear <input type="checkbox"/>	
	Quimioterapia <input type="checkbox"/>	Homoterapia <input type="checkbox"/>	Terapia biológica <input type="checkbox"/>	Cuidados Paliativos / Manejo del Dolor <input type="checkbox"/>		
	Ninguno <input type="checkbox"/>					
	Fecha de Inicio de Tratamiento	<input type="text"/>				
	Status	1 () VCE = Visto con Enfermedad 2 () VSE = Visto sin Enfermedad 3 () M = Muerte 4 () PVCE = Perdido de Vista con Enfermedad 5 () PVSE = Perdido de Vista sin Enfermedad				
	Causa de la Muerte	1 () Cáncer 2 () Otra Enfermedad 3 () Infecciosa 4 () Accidente 5 () Desconocida				
	Fecha de Ultimo Control	<input type="text"/>				
	Múltiplos	Lugar de Deceso	1 () INEN 2 () Hospital / Clínica 3 () Domicilio 4 () Otros 5 () Ignorado			Fecha de Defunción <input type="text"/>
		Causas de Muerte (CIE - 10)	A) _____ B) _____ C) _____			Codigo CIE - 10 <input type="text"/>
		Enfermedad Concurrente	_____			
Médico que Certificó la Muerte		_____				
Nombres y Apellidos		_____				
CAMP <input type="text"/>						
Datos Adicionales		_____				
Codificación		Datos Finales de Variables:				
		Clase de Caso	0 Diagnosticado en el Hospital desde la fecha de inicio de Registro, recibiendo tratamiento inicial en otra institución 1 Diagnosticado y tratado inicialmente (total o parcial) en el hospital reportante 2 Diagnosticado en otra institución y recibiendo todo o parte del tratamiento inicial en el hospital reportante 3 Diagnosticado y recibiendo todo el tratamiento inicial en otra institución 4 Diagnosticado y tratado en el hospital reportante anteriormente a la fecha de inicio de registro 5 Diagnosticado al momento de la autopsia 8 Diagnosticado solo por Certificado de Defunción 9 Desconocido			
		Sexo:	Condición de Asegurado		Tipo de Referencia	
	1 Masculino	0 No asegurado	1 Por Iniciativa Propia	1 Médico Particular	3 Por Referencia	
	2 Femenino	1 SIS	2 Moderadamente Diferenciado	3 Pobremente Diferenciado	4 Indiferenciado	
	3 No registrado	2 EsSalud - Regular - Titular	9 No Determinado			
	Grado de Instrucción	3 EsSalud - Regular - Familiar				
	1 Sin Instrucción	4 EsSalud - Facultativo				
	2 Primario	5 EsSalud - Regímenes Especiales				
	3 Secundario	6 FFAA/PNP				
4 Superior Técnica	7 Privado Nacional - Pre Pagos					
5 Superior Universitario	8 Privado Nacional - Auto seguro					
Tipo de Documento	9 Privado Nacional - Seguro de Asistencia Médica					
1 DNI	10 Privado Extranjero					
2 Carne de Extranjería	99 No Especificado					
3 Pasaporte	Tipo de Parentesco					
4 Partida de Nacimiento	0 Ninguno					
5 Sin documento	1 Espos(a)					
	2 Padre					
	3 Madre					
	4 Hijo (a)					
	5 Hermano (a)					
	6 Primo (a)					
	7 Tio (a)					
	8 Amistad/Vecino					
	9 Conviviente					
	10 Otros Pacientes					

ANEXO 3: VALIDEZ DE INSTRUMENTOS

El Ministerio de Salud y la Dirección General de Epidemiología han elaborado la Directiva Sanitaria N° 004-MINSA/DGE-V.01: Directiva Sanitaria de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer – Registros Hospitalarios según la cual el Hospital Nacional Hipólito Unanue ha venido realizando el registro de los casos de cáncer presentados en la Institución.

MINISTERIO DE SALUD No. 660-2006/MINSA

REPUBLICA DEL PERU



Resolución Ministerial

Lima, 20 de Julio del 2006

Visto el Expediente N° 05-557648-001, que contiene el OFICIO N° 1033-2006-DGE-DVE/MINSA de la Dirección General de Epidemiología;

CONSIDERANDO:

Que, el Ministerio de Salud, a través de la Dirección General de Epidemiología, tiene la responsabilidad de la vigilancia en salud pública, y en particular la vigilancia epidemiológica del cáncer que se realiza por intermedio del Registro Hospitalario, el cual está orientado a la recepción y el análisis de la información, con la finalidad de orientar las políticas de intervención, incluyendo asimismo acciones para el reconocimiento, el diagnóstico precoz y la adopción de medidas de prevención y controles eficaces, para disminuir el impacto de dicha enfermedad en las estadísticas de morbilidad, mortalidad y letalidad;

Que, en este contexto, la Dirección General de Epidemiología, en coordinación con el Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas, Direcciones de Salud y los Hospitales de Referencia de la ciudad de Lima, ha elaborado la "Directiva Sanitaria de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer - Registros Hospitalarios", cuyo objetivo es contar con las pautas para la notificación y funcionamiento del Registro Hospitalario del Cáncer, contribuyéndose de esta forma a la generación de información, prevención y control del cáncer y, a la toma de decisiones por niveles de atención;

Estando a lo informado por la Dirección General de Epidemiología y, con la visación de la Oficina General de Asesoría Jurídica;

Con la visación del Viceministro de Salud; y,

De conformidad con lo dispuesto en el literal l) del artículo 8° de la Ley N° 27657 - Ley del Ministerio de Salud;

(Señalado por el Viceministro de Salud)

(Señalado por la Oficina General de Asesoría Jurídica)

(Señalado por la Dirección General de Epidemiología)

(Señalado por el Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas)

(Señalado por la Dirección de Salud)

(Señalado por el Hospital de Referencia)

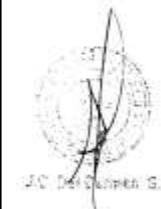
SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Aprobar la Directiva Sanitaria N° 004 -Minsa/DGE-V.01: "Directiva Sanitaria de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer - Registros Hospitalarios", que en documento adjunto forma parte integrante de la presente Resolución.

Artículo 2°.- La Dirección General de Epidemiología, a través de la Dirección de Vigilancia Epidemiológica, es responsable de la difusión e implementación de la mencionada Directiva Sanitaria.

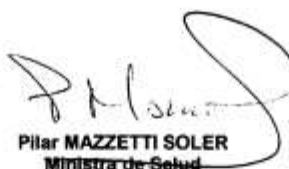
Artículo 3°.- Las Direcciones de Salud y las Direcciones Regionales de Salud a nivel nacional, a través de sus Oficinas de Epidemiología, son responsables de la difusión y cumplimiento de la citada Directiva Sanitaria, en el ámbito de sus respectivas jurisdicciones.

Artículo 4°.- La Oficina General de Comunicaciones publicará la referida Directiva Sanitaria en el portal de internet del Ministerio de Salud.



Regístrese, comuníquese y publíquese




Pilar MAZZETTI SOLER
Ministra de Salud

ANEXO 4: CONFIABILIDAD DE INSTRUMENTOS

III.- AMBITO DE APLICACION

La presente Directiva Sanitaria es de alcance nacional, de aplicación en los establecimientos del Sector Salud: Ministerio de Salud, Seguro Social de Salud (EsSalud), Sanidad de las Fuerzas Armadas y de la Policía Nacional del Perú y Clínicas Privadas.

IV.- BASE LEGAL

- Ley N° 26842 - Ley General de Salud (artículos 30° y 78°).
- Ley N° 27657 - Ley del Ministerio de Salud.
- Ley N° 28343 - Ley que Declara de Interés y Necesidad Pública la Descentralización de los Servicios Médicos Oncológicos.
- Decreto Supremo N° 013-2002-SA, que aprobó el Reglamento de la Ley del Ministerio de Salud.
- Resolución Ministerial N° 1950-2002-SA/DM, que dispuso la Creación de Unidades Oncológicas en Hospitales Nacionales y Generales del Ministerio de Salud.
- Resolución Ministerial N° 616-2003-SA/DM, que aprobó el Modelo de Reglamento de Organización y Funciones de los Hospitales.
- Resolución Ministerial N° 729-2003-SA/DM, que aprobó el Documento: "La Salud Integral. Compromiso de Todos - El Modelo de Atención Integral de Salud".
- Resolución Ministerial N° 771-2004/MINSA, que estableció las Estrategias Sanitarias Nacionales del Ministerio de Salud.



J.C. Del Carmen S.



D. Céspedes M.



L. SUAREZ D.



A.M. Rolgado S.

V.- DISPOSICIONES GENERALES

La Vigilancia Epidemiológica del Cáncer se sustenta en la metodología de registro de casos de cáncer, en los servicios de salud públicos o privados y a nivel poblacional.

La metodología de registro de casos de cáncer está estandarizada a nivel mundial y ha sido desarrollada por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), entidad dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En el Perú, se ha desarrollado un aplicativo informático que facilita el registro, seguimiento y análisis de los casos, utilizando las variables relevantes, para insertar la vigilancia del cáncer en el sistema de vigilancia epidemiológica nacional.



P. Morillo S.