



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Toxicología

Características epidemiológicas, clínicas y patológicas en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama hereditario atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2018

TESIS

Para optar el Título Profesional de Toxicólogo

AUTOR

Carlos Adrian RENGIFO HURTADO

ASESORES

Mg. Carlos Arturo CASTAÑEDA ALTAMIRANO

Miluska CASTILLO GARCÍA (Coasesor)

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Rengifo C. Características epidemiológicas, clínicas y patológicas en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama hereditario atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2018 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Toxicología; 2021.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Carlos Adrian Rengifo Hurtado
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	75445744
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-0729-4825
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Carlos Arturo Castañeda Altamirano
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09873222
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-6200-0856
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Miluska Castillo García
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	46652172
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-0111-3176
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Jesús Víctor Lizano Gutiérrez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09148490
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Karim Lizeth Jiménez Aliaga
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40957382
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06148057
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Carmen Gladys Peña Suasnabar

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	20904674
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.5.1 Bases moleculares de enfermedades multifactoriales y emergentes
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Perú. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (Fondecyt). FONDECYT 198-2015
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Instituto Nacional de enfermedades Neoplásicas País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Surquillo Calle: Av. Angamos Este 2520 Latitud: -12.112005460234645 Longitud: -77.00085192073978
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Septiembre 2018 - diciembre 2018
URL de disciplinas OCDE	Epidemiología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.09 Oncología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.21 Bioquímica, Biología molecular https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.03



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

“Características epidemiológicas, clínicas y patológicas en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama hereditario atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2018”

Que presenta el Bachiller en Toxicología:

CARLOS ADRIAN RENGIFO HURTADO

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado Evaluador, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

.....18 (DIECIOCHO).....

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Toxicología y Título Profesional de Toxicólogo (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

JURADO EVALUADOR (R.D. N.º 00283-FFB-D-2019)

- Mg. Jesús Víctor Lizano Gutiérrez
- Dra. Karim Lizeth Jiménez Aliaga
- Med. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez
- Mg. Carmen Gladys Peña Suasnabar

Lima, 21 de diciembre de 2021.



Firmado digitalmente por LIZANO
GUTIERREZ Jesus Victor FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 20.01.2022 14:33:44 -05:00

Mg. Jesús Víctor Lizano Gutiérrez
Presidente

“FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO”



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA PROFESIONAL DE TOXICOLOGÍA

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo Gloria Clotilde Gordillo Rocha en mi condición de Directora de la Escuela Profesional de Toxicología acreditada con la R.R. N° 003759-2023-R-/UNMSM, que la Tesis cuyo título es **“Características epidemiológicas, clínicas y patológicas en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama hereditario atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2018”** presentado por el Bachiller **CARLOS ADRIÁN RENGIFO HURTADO**, para optar el grado académico de Toxicólogo.

CERTIFICO: que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 6 % de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional**.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado correspondiente.

Firma de la Directora E.P. de Toxicología

Gloria Gordillo Rocha

DNI: 10223170

Nombres y apellidos de la Directora E.P. de Toxicología:

Dra. Gloria Clotilde Gordillo Rocha



DEDICATORIA

Dedicado a mis padre por el apoyo que me dieron y ser un gran ejemplo para mi

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por ser como un segundo hogar para mi.

A la Escuela Profesional de Toxicología y a todos los profesores de pregrado que me brindaron los conocimientos en mi formación profesional.

Al Dr. Carlos Castañeda Altamirano, por asesorarme durante el desarrollo de esta tesis y a la Tox. Miluska Castillo por el apoyo en la revisión de este trabajo.

Al Departamento de Investigación y los servicios del INEN por el soporte para hacer posible esta investigación.

A CONCYTEC por el apoyo y financiamiento de este trabajo de investigación, bajo el contrato FONDECYT 198-2015 con el proyecto titulado “Biopsia Líquida: Células Tumorales Circulantes y ADN circulante tumoral como biomarcadores en Cáncer Mama Triple Negativo”

EXPRESIONES DE GRATITUD

Este estudio fue apoyado y financiado por CONCYTEC, bajo el contrato FONDECYT 198-2015 bajo el proyecto titulado “Biopsia Líquida: Células Tumoraes Circulantes y ADN circulante tumoral como biomarcadores en Cáncer Mama Triple Negativo”

INDICE

INDICE DE TABLAS	7
INDICE DE GRÁFICOS.....	8
INDICE DE ANEXOS.....	9
ABREVIATURAS.....	10
RESUMEN.....	11
I. INTRODUCCION.....	13
II. JUSTIFICACIÓN.....	14
III. OBJETIVOS.....	14
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	14
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
IV. ANTECEDENTES.....	15
V. MARCO TEÓRICO.....	18
5.1 Cáncer de mama.....	19
5.2. Fisiopatología del cáncer de mama.....	19
5.3. Epidemiología del cáncer de mama en el mundo.....	19
5.4. Epidemiología del cáncer de mama en el Perú.....	20
5.5. Factores de riesgo.....	20
5.5.1. Edad.....	21
5.5.2. Ocupación.....	21
5.5.3. Peso e Índice de Masa Corporal (IMC).....	22
5.5.4. Antecedentes familiares de cáncer de mama.....	22
5.5.5. Factores reproductivos.....	22
5.5.6. Tabaco.....	25
5.5.7. Alcohol.....	25
5.6. Estadificación del cáncer de mama.....	26
5.6.1. Tamaño del tumor (T).....	26
5.6.2. Ganglios linfáticos regionales (N).....	27
5.6.3. Metástasis distantes (M).....	28
5.6.4. Grupos de estadios del cáncer de mama.....	29
5.7. Clasificación morfológica del cáncer de mama.....	29
5.7.1. Tipos de carcinomas de mama.....	30

5.7.2. Subtipos biológicos del cáncer de mama	31
5.7.3. Biomarcadores.....	33
5.7.4. Cáncer de mama hereditario.....	35
VI. METODOLOGÍA.....	42
6.1 Tipo de investigación	43
6.2 Diseño de la investigación	43
6.3 Lugar de Ejecución	43
6.4 Aprobación del Proyecto	43
6.5 Población y muestra	43
6.6 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	43
6.7 Procedimientos de recolección de datos	44
6.7.1 Información general.....	44
6.7.2 Consumo de alcohol.....	44
6.7.3 Consumo de tabaco.....	44
6.7.4 Factores reproductivos.....	44
6.7.5 Medidas antropométricas.....	44
6.8 Obtención de la información patológica.....	44
6.9 Procesamiento de datos	45
6.10 Operacionalización de las variables	45
VII. RESULTADOS	48
8.1 Descripción de las características epidemiológicas.....	49
8.2 Descripción de las características de estilos de vida.....	52
8.3 Descripción de las características clínicas.....	54
8.4 Descripción de las características patológicas	61
VIII. DISCUSION.....	66
IX. CONCLUSIONES.....	74
X. RECOMENDACIONES.....	74
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	75

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Categorías y criterios para el tamaño tumoral.....	27
Tabla 2.- Categorías y criterios para los ganglios linfáticos regionales.....	28
Tabla 3.- Categorías y criterios para metástasis distal.....	29
Tabla 4.- Grupos de estadios del cáncer de mama.....	29
Tabla 5.- Subtipos del cáncer de mama.....	33
Tabla 6.- Genes asociados al cáncer de mama hereditario.....	37
Tabla 7.- Operacionalización de las variables.....	45
Tabla 8.- Datos epidemiológicos.....	49
Tabla 9.- Datos de estilos de vida.....	52
Tabla 10.- Datos clínicos.....	54
Tabla 11.- Datos patológicos.....	61
Tabla 12.- Receptores hormonales.....	64

INDICE DE GRÁFICOS

Grafica 1-. Lugar de nacimiento y grupos étnicos.....	50
Grafica 2-. Lugar de nacimiento y grado de escolaridad.....	51
Grafica 3-. Situación conyugal y grado de escolaridad.....	51
Grafica 4-. Edad del diagnóstico de cáncer de mama hereditario.....	55
Grafica 5-. Edad de inicio de la menarquía	55
Grafica 6-. Edad de menopausia	56
Grafica 7-. Edad del primer embarazo	56
Grafica 8-. Lactancia y número de embarazos	57
Grafica 9-. Clasificación del Índice de masa corporal	58
Grafica 10-. Antecedentes familiares de carcinomas	59
Grafica 11-. Estadio clínico del cáncer de mama	62
Grafica 12-. Subtipos de cáncer de mama y estadio clínico	63
Grafica 13-. Subtipos de cáncer de mama y grado de diferenciación	64
Grafica 14-. Receptores hormonales y HER-2	65
Grafica 15-. KI-67 y grado de diferenciación... ..	65

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1-. Consentimiento informado

Anexo 2-. Ficha de datos

ABREVIATURAS

- **INEN:** Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
- **AJCC:** American Joint Committee on Cancer
- **CM:** Cáncer de Mama
- **ER:** Receptores de estrógeno
- **PR:** Receptores de progesterona
- **HER2:** Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
- **ISH:** Análisis de HER2 mediante hibridación in situ
- **KI-67:** Índice de proliferación celular
- **ADN:** Acido desoxirribonucleico
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **IHQ:** Inmunohistoquímica
- **NOS:** No especificado de otra manera
- **BRCA:** Gen de susceptibilidad al cáncer de mama
- **Tp53:** Proteína tumoral 53
- **PTEN:** Homólogo de fosfatasa y tensina
- **STK11:** Serina/treonina quinasa 11
- **CDH1:** Cadherina 1
- **PALB2:** Compañero y localizador de BRCA2
- **ATM:** Ataxia telangiectasia mutado
- **CHEK2:** Checkpointkinase 2
- **NF-1:** Neurofibromatosis tipo 1
- **NBN:** Nibrina
- **BRIP1:** Proteína que interactúa con BRCA1
- **RAD51:** Homólogo de RecA
- **MUTYH:** Homólogo humano de la ADN-glycosilasamutY
- **MRE11A:** Proteína reparadora de doble hebra
- **RAD50:** Proteína reparadora de roturas de cadena doble del ADN
- **LFS:** Síndrome de Li-Fraumeni
- **LFL:** Síndrome de Li-Fraumeni-Like
- **PI3K:** Fosfatidilinositol-. 3-kinasa
- **CS:** Síndrome de Cowden
- **PJS:** Síndrome de Peutz-Jeghers

RESUMEN

Este estudio observacional prospectivo evalúa las características clínicas, epidemiológicas y patológicas de 51 pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama hereditario atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, septiembre – diciembre del 2018. Se determinó que las pacientes presentan prioritariamente tumores luminal B, en estadio III y el KI-67 de alto porcentaje. El consumo de alcohol y tabaco no fueron características de riesgo en dichas pacientes. El consumo de anticonceptivos fue una característica común en las pacientes, teniendo preferencia por las inyecciones, la edad promedio de menarquía fue de 13.2 años, la edad promedio de menopausia fue de 40.0 años, la edad promedio del primer embarazo fue de 22.5 años con más de 3 embarazos.

Palabras claves: cáncer de mama hereditario, epidemiología, clínico, patológico

ABSTRACT

This prospective observational study evaluates the clinical, epidemiological and pathological characteristics of 51 patients with hereditary breast cancer treated at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, September - December 2018. It was determined that the patients presented primarily luminal B tumors, stage III and the high percentage KI-67. The consumption of alcohol and tobacco were not characteristic of risk in these patients. The contraceptive consumption was a common characteristic in the patients, taking preference for the injections, the average age of menarche was of 13.2 years, the average age of menopause was of 40.0 years, the average age of the first pregnancy was of 22.5 years with more of 3 pregnancies.

Keywords: hereditary breast cancer, epidemiology, clinical, pathological.

I. INTRODUCCION

El cáncer de mama (CM) representa a una de las principales causas de defunción en personas de sexo femenino alrededor del mundo, el CM se origina cuando las células saludables de la mama empiezan a cambiar y proliferar sin control y forman una masa llamado tumor, este tumor puede ser maligno o benigno, cuando este crece y llega a diseminarse a otros órganos del organismo se denomina maligno.(1)

Debido a la alta sobrevivencia del CM, cuando se realiza el tratamiento en etapas tempranas, poder identificar a aquellas mujeres que posean un alto riesgo a través de los exámenes genéticos que poseen una implicancia fundamental en cuanto a salud pública se refiere.

Para lo cual, en el presente estudio se identificaron a pacientes que acudan al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de septiembre a diciembre del año 2018 con un diagnóstico de CM hereditario y mediante el uso de una ficha de recolección de datos se evaluó las características epidemiológicas, clínicas y patológicas de las mismas.

Los resultados obtenidos fueron descritos, obteniendo que prioritariamente las pacientes con CM hereditario presentan como característica tumores luminales B, en estadios III y con alto porcentaje de KI-67. Es común el uso de anticonceptivos fue una característica común en las pacientes, en especial las inyecciones.

Esta investigación proporciona información más detallada sobre los factores clínicos y patológicos asociados con las propiedades hereditarias y, por lo tanto, llevar a cabo mejores medidas de prevención.

II. JUSTIFICACIÓN

La toxicología genética evalúa las propiedades y los mecanismos de acción de los agentes específicos para el material hereditario. (2) El CM es una de las neoplasias malignas con mayor prevalencia en el Perú vinculada a la exposición de múltiples genotóxicos (3) Por tal motivo, es imprescindible realizar investigaciones con la finalidad de discriminar a los factores principales y característicos presentes en la población peruana.

El presente trabajo evaluó las características clínicas, epidemiológicas y patológicas de pacientes con CM hereditario a través de una encuesta aplicada prospectivamente, debido a que las historias clínicas de INEN no incluyen información como exposición a carcinógenos o genotóxicos; e incluso omiten datos epidemiológicos relevantes que podrían explicar las asociaciones entre los agentes y la enfermedad. Los programas de detección temprana requieren actualización permanente de un sistema confiable de información. Esta investigación brindará información más detallada sobre las características en pacientes con CM hereditario, lo que permitirá extrapolar este conocimiento a la identificación de grupos más propensos a desarrollar esta neoplasia, contribuyendo a una detección temprana y abordaje de la enfermedad oportuno.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las características epidemiológicas, clínicas y patológicas de pacientes con CM hereditario.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Determinar las características epidemiológicas de pacientes con CM hereditario.
- ❖ Determinar las características clínicas de pacientes con CM hereditario.
- ❖ Determinar las características patológicas de pacientes con CM hereditario.

IV. ANTECEDENTES

❖ En el año 2012, **Orozco y col.** evaluaron las características epidemiológicas de 137 pacientes con CM hereditario en todos los estadios clínicos. Utilizaron los criterios del CM y ovario hereditario (Colima, México, 2008). Encontraron que la edad promedio en 47 años, siendo el 60% mayor de 50 años (premenopáusicas). La mayor frecuencia de pacientes provenía del centro de la República Mexicana. El promedio de IMC fue de 28.6. El antecedente familiar sobre cáncer predominante fue el cáncer cérvico-uterino (42%), mayor que el de mama (22%).(4)

❖ En el año 2012, **García y col.** analizaron factores de riesgo en 116 pacientes con CM con historial familiar de esta enfermedad; la edad promedio fue de 53.0 años, donde 57,4% reside y 46.6% nació en San José, Costa Rica. El grado universitario fue el de mayor presencia representando el 41.7% de la población. Se observó que 72.2% dijo no tener antecedente de alcoholismo y 75.7% no tener antecedente de tabaquismo. El 43% del total tenía un índice de masa corporal normal y el 36.5% se les detectó obesidad. El 62.8% confirmó haber usado anticonceptivos orales. El número de embarazos promedio fue 3.05, donde hubo 12 mujeres que no han dado a luz a ningún hijo. El número de partos promedio fue 2.71 y el de abortos fue 0.34. La edad del primer embarazo en promedio fue de 22.98 años, teniendo el mayor porcentaje el grupo etario de 16–20 años con 36.6%. En relación a la lactancia, el 26.6% de las mujeres declararon que amamantaron durante 5 meses en promedio y un 9.6% de mujeres no tuvo periodos de lactancia. La edad promedio de menopausia fue de 46.01 años. (5)

❖ En el año 2003, **Alvarenga y col.** realizaron una revisión de artículos relacionados al síndrome de CM hereditario (PubMed 1970-2001) y analizaron sus diagnósticos y cirugías profilácticas realizadas. En los indicadores clínicos más relacionados son: la edad precoz al diagnóstico, múltiples tumores primarios, historial familiar con cáncer. Los tipos histológicos más frecuentes en casos de CM hereditario son: carcinoma ductal poco diferenciado y carcinoma medular de la mama. Las cirugías profilácticas más comunes son: mastectomía bilateral y ooforectomía bilateral.(6)

❖ En el año 2007, **Llort y col.** resaltan la importancia de la prevención primaria y secundaria en pacientes que portan los genes BRCA1 Y BRCA2, los autores hacen mención del riesgo asociado presentando un máximo de edad de 35-40 años, en relación a los factores reproductivos aclaran que si bien aún no se puede determinar su influencia el prolongar la lactancia por más de un año más reduce el riesgo de CM un 50%, sobre los estilos de vida señalan a la obesidad como el factor de riesgo más importante, sin embargo también hacen mención que aún no se conoce plenamente la importancia de los efectos que pueda tener el estilo de vida en pacientes que porten dichas mutaciones, y es necesario más estudios que evalúen estos factores.(7)

❖ En el año 2001, **Torres** evaluó la frecuencia del CM Hereditario, familiar y esporádico; así como su perfil genético, clínico e histológico. Se reportó que de un total de 149 mujeres españolas, la edad promedio característica de las pacientes CM hereditario es 47,5 años, siendo más frecuentes bilaterales (47,7%), además de ser carcinomas pobremente diferenciados (grado III) (90%), poseer el índice de proliferación alto (punto de corte: Ki-67 al 20%), y tener resultados negativos en HER-2 y receptores estrogénicos.(8)

❖ En el año 2018, **Ko y col.** evaluaron la asociación del tabaquismo con el riesgo de padecer cáncer en portadores de las mutaciones BRCA1 y BRCA2, principalmente asociados del síndrome de CM y ovario hereditario, en 700 pacientes con CM para los cual formaron dos grupos uno conformado por pacientes fumadoras con las mutaciones en dichos genes y otro por pacientes fumadoras que no posean dichas mutaciones, su estudio concluyen que la asociación del tabaquismo con el cáncer no es dependiente de que el paciente presente o no las mutaciones; pero que si se asocia con un aumento en la aparición temprana del cáncer.(9)

❖ En el año 2017, **Kim y col.** reportaron la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de CM en 93835 mujeres jóvenes con antecedentes familiares de CM. Si bien no hubo una asociación general entre el consumo de alcohol con el riesgo de CM, cuantos más antecedentes familiares tenían los pacientes se elevaba el riesgo de CM por el consumo de alcohol.(10)

❖ En el año 2008, **Sulcahuaman y col.** mencionan que el CM puede ser definido como una enfermedad genética. Además, mencionan que, en el Perú, el 70-80% de casos diagnosticados de CM son esporádicos, el 15-30% son CM familiar y finalmente el 5-10% de los casos diagnosticados son casos de CM hereditario. (11)

V. MARCO TEÓRICO

5.1 Cáncer de mama

El CM es una neoplasia maligna que se desarrolla como resultado de modificaciones genéticas en algún grupo de células mamarias, que pasan a dividirse descontroladamente, existe un crecimiento atípico de las células mamarias, en el ducto y glóbulos mamarios. (12)

El CM es el segundo cáncer más común en el mundo; pero el más frecuente entre las mujeres, y el mayor causante de defunciones de mujeres con diagnóstico de cáncer. (13)

5.2. Fisiopatología del cáncer de mama

Las células cancerosas de la mama generalmente forman un tumor el cual puede ser detectado a través de una radiografía, mamografías o palpándolo como un bulto. Esta enfermedad se presenta casi en su totalidad en mujeres, pero los hombres también pueden contraer CM. Es importante señalar que la mayoría de los bultos en las mamas son benignos o no cancerosos, estos son crecimientos anormales, pero no llegan a diseminarse fuera del tejido mamario; no son potencialmente mortales, pero algunos tipos pueden aumentar el riesgo de contraer CM. El CM puede iniciar en cualquier parte de la mama, siendo los más comunes en los conductos llevan la leche al pezón y en las glándulas que producen la leche materna. El CM puede llegar a diseminarse (metástasis) a otras partes del cuerpo cuando las células cancerosas ingresan a la sangre o al sistema linfático, siendo los ganglios axiales, supraclaviculares, infraclaviculares y los mamarios internos los que guardan relación con la mama. (14)

5.3. Epidemiología del cáncer de mama en el mundo

En la publicación de la “*International Agency for Research on Cancer*”, en una estimación de casos para el año 2018, el CM representa el 11.6% de todos los nuevos casos diagnosticados con y el 24.2% de los nuevos casos diagnosticados con cáncer para las mujeres, con una prevalencia de 30.1% y una mortalidad de 15% en mujeres. (15)

El CM presenta una mayor incidencia en la población asiática con un 43.6% del total de casos, seguida de la población europea con 25%. En el caso de Latinoamérica presenta el 9.6% de los casos totales. En el caso de la mortalidad la población

asiática posee el mayor porcentaje de defunciones con un 49.6% del total seguido de la población europea con un 22%; en el caso de la población africana si bien no presenta un alto porcentaje de incidencia (8.1%) posee el tercer lugar en mortalidad con 11.8%, en relación a Latinoamérica, su porcentaje de defunciones el 8.4% del total.(15)

5.4. Epidemiología del cáncer de mama en el Perú

En el Perú según la International Agency for Research on Cancer, para el año 2020 el CM es actualmente el cáncer con una alta incidencia de casos en mujeres con 35.9 casos por 100 00 habitantes, comuna mortalidad de 9.1 defunciones por 100 00 habitantes y una prevalencia de 135.5 proporciones por 100 000 habitantes en los últimos 5 años. (15) En caso de última estimación brindada por el “*Ministerio de Salud del Perú*”, el CM posee una incidencia de 40.0 casos nuevos por 100 00 habitantes, reportando 6 985 casos nuevos para el año 2018, además de ser el segundo cáncer más frecuente para el sexo femenino con un 14% de los casos después del cáncer de cérvix con 28.5% de los casos; cabe destacar que en la población masculina representa el 0.4% de los casos de cáncer y es el cuarto cáncer con más casos registrados en ambos sexos representando el 9.9% de los casos totales, el CM es el segundo cáncer con mayor cantidad de egresos hospitalarios con una tendencia creciente en los últimos años, posee una tasa de mortalidad de 10.5 defunciones por 100 000 habitantes con una tendencia al descenso, reduciéndose en un 15.3% en comparación al año 2006, los departamentos con las tasas más altas de mortalidad son Madre de Dios, Callao, Ica, San Martín, Arequipa, Amazonas y Lima. (16)

5.5. Factores de riesgo

Los factores de riesgo juegan un rol importante en la carcinogénesis de las neoplasias en la mamama. Entre los factores de riesgo para el CM en mujeres la edad aún continúa siendo el principal marcador, con una incidencia rara antes de los 40 años y progresivamente creciente a partir de esa edad, así como las tasas de mortalidad por dicha enfermedad. Además de la edad otros factores de riesgo que merecen atención, como el aumento de la densidad de la mama, la historia familiar, la presencia de mutaciones, el exceso de peso, principalmente en el

periodo del climaterio, consumo de bebidas alcohólicas, tabaquismo características reproductivas, como la menarquía precoz (antes de los 12 años), menopausia tardía (después de los 55 años), nuliparidad y la primera gestación después de los 30 años. (17)

5.5.1. Edad

La edad en el momento del diagnóstico es uno de los factores más vistos en los estudios relacionados al CM ya que, una edad más joven representa un factor de riesgo adverso y que estas mujeres presentan tumores más grandes en estadios avanzados y con baja supervivencia. La edad aproximada para el diferenciar el peor de los pronósticos en edades jóvenes es de 45 años. Se estima que la probabilidad de que una mujer de 30 años desarrolle CM en un periodo de 10 años es de 1 en 232 (0.43%). (18)

Actualmente, más del 40% de las pacientes que se tiene el diagnóstico de CM poseen más de 65 años y este mismo grupo etario representa casi el 60% del total de defunciones por CM. Curiosamente, previo a los 49 años de edad, el riesgo estimado de desarrollar CM es de 1 en 53 (1.89%), aumentando a 1 en 43 (2.33%) entre los 50 a 59 años y aumenta nuevamente a 1 en 23 (4.35%) durante los 60 a 69 años. Significativamente, para las mujeres mayores de 70 años este riesgo es el más alto con una probabilidad de 1 en 15 (6.67%) de desarrollar CM. (19)

5.5.2. Ocupación

El factor ocupación es uno más complejo, debido a la exposición de disruptores endocrinos, exposición a dosis bajas a xenobióticos, exposición a edades tempranas a la vida (refiriéndose a mujeres en edad fértil y su descendencia) y de la mezcla de todo lo mencionado. Además, la historia laboral de una persona (cambios ocupacionales, cambios de roles en un trabajo y las exposiciones cambiantes en el lugar de trabajo) puede tener un impacto significativo en el riesgo de CM. (20)

En comparación con el género masculino, las ocupaciones frecuentes para hombres diagnosticados con CM son ocupaciones de primera respuesta a emergencias como bomberos, policías y miembros de las fuerzas armadas, además de otras ocupaciones como mecánicos de automóviles y mineros. Todas estas ocupaciones que también ejercen muchas mujeres. (21)

5.5.3. Peso e Índice de Masa Corporal (IMC)

La IMC la forma más común de caracterizar la grasa corporal, esta información es importante en el CM. El IMC alto se asocia con un mayor riesgo de CM y un peor resultado en aquellas pacientes con antecedentes familiares de cáncer, el IMC alto generalmente se interpreta como un exceso de adiposidad (sobrepeso u obesidad) y la asociación entre el IMC y la incidencia de CM se deben a la grasa corporal. Los factores etiológicos de esta asociación se asocian a un aumento de los niveles de muchas hormonas circulantes como por ejemplo el aumento de estrógenos en plasma y la disminución de los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales; con el aumento de la grasa corporal también se genera una variación en los niveles de insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y la leptina. Se considera que todo esto va a generar un entorno que fomenta la proliferación y la disminución de la apoptosis, por lo tanto, promueve la carcinogénesis. (22)

Las consecuencias endocrino-metabólicas generadas por una mayor concentración de células adiposas (aumento de la insulina sérica, la liberación de citosinas inflamatorias y el aumento de los niveles de estrógeno) tiene un efecto distinto en las pacientes postmenopáusicas y premenopáusicas, en las primeras aumenta el riesgo de CM con receptores de estrógenos positivos, mientras que para las segundas el riesgo es de CM triple negativo. (23)

5.5.4. Antecedentes familiares de cáncer de mama

Un historial familiar con CM aumenta la probabilidad de desarrollar neoplasias malignas; las pacientes femeninas con una madre o hermana afectada duplican su probabilidad de sufrir esta neoplasia que la población general. Los factores de riesgo familiar sugieren una predisposición genética que abarca la aparición temprana de la enfermedad, la bilateralidad o que un pariente masculino se vea afectado; la herencia de estos genes de alto riesgo es la explicación, pero no del todo, de este factor de riesgo. (24)

5.5.5. Factores reproductivos

Los aspectos de la historia reproductiva de una paciente de CM son los factores de riesgo mejor establecidos, las características de baja paridad, edad tardía de la primera gestación y la edad temprana de la menarquía son determinantes

significativos e independieres de riesgo de CM, mientras que la lactancia materna y una alta paridad son factores de protección. (25)

La asociación entre los factores de riesgo reproductivos con el CM, es posible debido a que dichos factores tienen la capacidad de mediar cambios en las hormonas sexuales. (26)

a) Menarquía

La menarquía temprana se asocia con una alta probabilidad de desarrollar CM debido a un periodo más prolongado a las hormonas estrogénicas, cada retraso de la menarquía por 2 años reduce el riesgo de aparición de CM en un 10%, además en las mujeres que tuvieron la menarquía antes de los 12 años la expresión de los estrógenos en cada ciclo menstrual es mayor en comparación con aquellas que tuvieron la menarquía después de los 13 años. (27)

b) Menopausia

La menarquía y la menopausia son marcadores de inicio y cese, respectivamente, de la actividad ovárica y endocrina asociada a la reproducción. Se sabe que la menopausia tardía aumenta el riesgo en las mujeres de desarrollar CM con receptores de estrógeno positivos. Los demás factores reproductivos como la menarquía tardía, la lactancia y el número de embarazos sirven como atenuantes a la relación entre la menopausia tardía y el CM. En comparación con la menarquía, le riesgo de padecer CM es mayor por edad de menarquía que por edad de menopausia. (28)

c) Embarazo

El embarazo en relación al CM tiene un efecto protector, pero a la vez de riesgo transitorio; durante el embarazo, el tejido mamario está expuesto a grandes niveles de hormonas, como el estrógeno y progesterona, que se pueden relacionar con un riesgo transitorio de CM después del embarazo, seguido de una disminución del riesgo a largo plazo. (29)

El efecto protector de un embarazo es mayor cuando se produce antes de los 20 años, lo que da una reducción del riesgo en más del 50% en comparación con mujeres nulíparas. Si bien el efecto protector es insignificante cuando los embarazos se dan entre los 30 y 40 años, a partir de los 35 años el embarazo se vuelve un

factor de riesgo. El efecto transitorio de riesgo de CM se presenta a partir de los 25 años inmediatamente después del parto, lo que retrasa el efecto protector hasta en 10 años. Además de la edad temprana del primer embarazo; los embarazos múltiples también disminuyen el riesgo de CM en un menor grado. Al parecer el embarazo protege específicamente contra los cánceres de mama con receptores hormonales positivos, mientras que el riesgo de CM con receptores hormonales negativos no se ve afectado por la edad del primer embarazo o por la cantidad de embarazos. (30)

d) Lactancia

La lactancia materna es de particular interés para la prevención del CM porque es un factor de riesgo modificable. La lactancia materna no solo reduce el riesgo de CM, sino que también confiere otros beneficios de salud para la madre, incluido un menor riesgo de cáncer de endometrio y ovario y un menor riesgo de afecciones crónicas que también son factores de riesgo para el cáncer, como la hipertensión y la diabetes. El riesgo relativo de CM en mujeres embarazadas se reduce en un 4.3% por cada 12 meses que una mujer amamanta y se reduce en un 7% por cada parto de manera independiente. El riesgo de tener CM es un 14% más bajo entre las mujeres que habían amamantado alguna vez, en comparación con las mujeres que nunca habían amamantado. El efecto protector de la lactancia materna persiste independientemente del número de nacimientos y puede ser incluso mayor en las mujeres que amamantan acumulativamente durante 12 meses o más porque tendrían un riesgo 28% menor de padecer CM. (31)

e) Anticonceptivos

Desde que los anticonceptivos orales se introdujeron por primera vez en la década de 1960, han sido utilizados por millones de mujeres. La mayoría de los anticonceptivos orales combinados contienen etinilestradiol (o mestranol, que se metaboliza a etinilestradiol) y un progestágeno. La dosis de estrógeno en los anticonceptivos orales osciló entre al menos 100 microgramos en 1960 y 20 a 30 microgramos, la dosis más utilizada hoy en día; durante este mismo período de tiempo, se han utilizado al menos nueve progestinas diferentes. Los patrones de uso también han cambiado considerablemente con el tiempo, ya que aumentan la

duración del uso y la tendencia a una edad más temprana en el primer uso. Gran parte de las investigaciones no han observado un aumento significativo en el riesgo de CM, incluso con largas duraciones de uso. Lo que se conoce hasta ahora sobre los anticonceptivos orales es que el aumento en el riesgo de CM observado entre los usuarios jóvenes de anticonceptivos orales a largo plazo parece deberse principalmente a la falta de uso en lugar de a la duración, surgiendo que los anticonceptivos orales pueden actuar como promotores de etapa tardía. Es importante destacar que las usuarias actuales y recientes, las mujeres que parecen tener un aumento moderado en el riesgo, son generalmente jóvenes (menores de 45 años) y, es decir, tienen un riesgo absoluto bajo de CM. Por lo tanto, un aumento moderado en su riesgo dará como resultado unos casos adicionales de CM. Sin embargo, este riesgo aparentemente mayor entre los usuarios actuales y recientes debe considerarse al decidir si usar anticonceptivos orales. (32)

5.5.6. Tabaco

El potencial carcinogénico del humo del tabaco es indiscutible, y existen razones biológicas plausibles por las cuales el fumar podría afectar el riesgo de CM. Sin embargo, las investigaciones que abarcan la asociación entre el consumo de cigarrillos y el CM no encontraron pruebas concluyentes de una relación causal en humanos. Las investigaciones con análisis epidemiológicos más recientes han reportado un aumento moderado de los riesgos con el hábito de fumar actual o anterior, pero siguen existiendo dudas sobre hasta qué punto esta asociación es una consecuencia de la confusión por el consumo de alcohol, si el riesgo aumenta si el hábito de fumar comienza en la adolescencia o antes del primer parto, y si el riesgo es modificado por los antecedentes familiares de CM.(33)

5.5.7. Alcohol

El consumo de alcohol posee un potencial carcinógeno bien establecido y modificable para el CM en todas las mujeres, con un aumento estimado del 5% al 9% en el riesgo por bebida por día. Se ha encontrado evidencia que vincula la ingesta de alcohol a diferentes subtipos de CM, en particular los receptores de estrógeno positivos / receptores de progesterona positivos en comparación con otros subtipos. Además, las publicaciones recientes han proporcionado más

evidencia de que el consumo de bebidas alcohólicas está asociado con el CM, incluso en niveles de consumo de bajos a moderados.(34)

5.6. Estadificación del cáncer de mama

El método de codificación del CM por excelencia es el sistema TNM anatómico el cual asigna una categoría de extensión de la enfermedad, las cuales son:(35)

5.6.1. Tamaño del tumor (T)

La categoría T se basa principalmente en el tamaño del componente invasivo del cáncer. El tamaño máximo de un foco tumoral se utiliza como una estimación del volumen de la enfermedad. Se utiliza la dimensión contigua más grande de un foco tumoral, y no se agregan pequeños focos satélites de tumor no contiguo al tamaño. El tamaño clínico de un tumor primario se puede medir en función de los hallazgos clínicos (examen físico y modalidades de imagenología, como mamografía, ecografía y resonancia magnética) y hallazgos patológicos (mediciones generales y microscópicas). (35)

Tabla 1.- Categorías y criterios para el tamaño tumoral

Categoría T	Criterio T
TX	"El tumor primario no puede ser evaluado"
T0	"No existe evidencia de un tumor primario"
Tis (DCIS)	"Carcinoma ductal in situ"
Tis (Paget)	"Enfermedad de Paget del pezón no asociado con carcinoma y/o carcinoma in situ en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima mamario asociados con la enfermedad de Paget se clasifican según su tamaño y las características de la enfermedad del parénquima, aunque aún se debe observar la presencia de la enfermedad de Paget"
T1	"Tumor de ≤ 20 mm en su mayor dimensión"
T1mi	"Tumor de ≤ 1 mm en su mayor dimensión"
T1a	"Tumor de > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión (redondear cualquier medida $> 1.0-1.9$ mm a 2 mm)."
T1b	"Tumor de > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión"
T1c	"Tumor de > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión"
T2	"Tumor de > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión"
T3	"Tumor de > 50 mm en su mayor dimensión"
T4	"Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos macroscópicos); solo la invasión a la dermis no es califica como T4"
T4a	"Extensión a la pared torácica; la invasión o adherencia a los músculos pectorales en ausencia de invasión a la pared torácica no califica como T4"
T4b	"Ulceración y/o nódulos satelitales macroscópicos ipsilaterales y/o edema (incluido el peau d'orange) de la piel que no cumplen con los criterios para carcinoma inflamatorio."
T4c	"Presencia de T4a y de T4b"
T4d	"Carcinoma inflamatorio"

Adaptado del "American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual", 2018

5.6.2. Ganglios linfáticos regionales (N)

La categorización clínica de nódulos incluye a los ganglios detectados por estudios de imagen (excluyendo linfosintigrafía) o por examen clínico y que tienen características altamente sospechosas de malignidad o una supuesta macrometástasis histológica basada en la biopsia por aspiración de aguja fina, la biopsia con aguja gruesa o la biopsia del ganglio centinela. Debido a que los ganglios linfáticos que se detectan mediante el examen clínico o por imágenes son con frecuencia más grandes que 1,0 cm, la presencia de depósitos tumorales debe confirmarse mediante biopsia con aguja gruesa o biopsia por aspiración de aguja fina, con un examen citológico / histológico si es posible, pero la biopsia no es necesaria para clasificarlo como ganglio linfático positivo.(35)

Tabla 2.- Categorías y criterios para los ganglios linfáticos regionales

Categoría N	Criterio N
NX	“Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados (por ejemplo, fueron extirpados previamente).”
N0	“No hay metástasis en los ganglios regionales (por imagen o examen clínico).”
N1	“Metástasis de ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles de nivel I o II.”
N1mi	“Micrometástasis (aproximadamente en 200 células; más de 0.2 mm, pero ninguna mayor a 2.0 mm).”
N2	“Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I o II que están clínicamente fijos o enmarañados; o metástasis en ganglios mamaros internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.”
N2a	“Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I o II que se encuentren fijados entre sí (enmarañados) o en otras estructuras.”
N2b	“Metástasis solo en los ganglios mamaros internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.”
N3	“Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (axilares nivel III) con o sin afectación ganglionar axilar de nivel I o II; o metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos con ganglios linfáticos axilares de nivel I o II; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares o mamaros internos.”
N3a	“Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.”
N3b	“Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos y en ganglios linfáticos axilares.”
N3c	“Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.”

Adaptado del “American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual”, 2018

5.6.3. Metástasis distantes (M)

La evaluación clínica de las metástasis a distancia se realiza mediante el examen clínico y los estudios de imagen. La detección de la enfermedad metastásica mediante un examen clínico debe centrarse en los síntomas y los hallazgos radiográficos. Los hallazgos físicos solos rara vez proporcionarán la base para asignar la categoría de M1, y casi siempre se requieren estudios radiográficos. (35)

Tabla 3.- Categorías y criterios para metástasis distal

Categoría M	Criterio M
M0	<i>“No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia.”</i>
M0(i+)	<i>“No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales o en depósitos no mayores a 0.2 mm detectados microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre circulante, medula ósea u otro tejido ganglionar no regional en un paciente sin síntomas o signos de metástasis.”</i>
M1	<i>“Metástasis a distancia detectada por medios clínicos y radiográficos.”</i>

Adaptado del “American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual”, 2018

5.6.4. Grupos de estadios del cáncer de mama

Tabla 4.- Grupos de estadios del CM

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

Adaptado del “American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual”, 2018

5.7. Clasificación morfológica del cáncer de mama

Las clases de CM pueden ser divididos en dos grupos principales: los carcinomas y los sarcomas. Los carcinomas son cánceres que surgen del componente epitelial de la mama. El componente epitelial consiste en las células que recubren los lóbulos

y conductos terminales; En condiciones normales, estas células epiteliales son responsables de producir leche. Los carcinomas abarcan la gran mayoría de todos los cánceres de mama, y se explicarán más adelante a continuación. Los sarcomas son cánceres raros que surgen de los componentes estromales (tejido conectivo) de la mama. Estas células del componente estromal incluyen miofibroblastos y células de vasos sanguíneos, y los cánceres que surgen de estas células "de apoyo" incluyen tumores phyllodes y angiosarcoma. Los sarcomas representan menos del 1% de los cánceres de mama primarios.(36)

5.7.1. Tipos de carcinomas de mama

Dentro del gran grupo de carcinomas, hay muchos tipos diferentes de CM. La primera división importante es entre carcinoma in situ e invasivo. El carcinoma in situ es un carcinoma "preinvasivo" que aún no ha invadido el tejido mamario. Estas células cancerosas in situ crecen dentro de los lóbulos o conductos normales preexistentes. El carcinoma in situ tiene un potencial significativo para convertirse en cáncer invasivo, y es por eso que debe tratarse adecuadamente para evitar que el paciente desarrolle cáncer invasivo. Los cánceres invasivos tienen células cancerosas que se infiltran fuera de los lóbulos y conductos normales del seno para crecer en el tejido conectivo del seno. Los carcinomas invasores tienen el potencial de propagarse a otros sitios del cuerpo, como los ganglios linfáticos u otros órganos, en forma de metástasis.(36)

Aproximadamente el 80% de los carcinomas de mama son carcinomas ductales invasivos, seguidos de carcinomas lobulares invasivos que representan aproximadamente el 10-15% de los casos. Los carcinomas ductales invasivos y los carcinomas lobulares invasivos tienen características patológicas distintas. Específicamente, los carcinomas lobulares crecen como células individuales organizadas individualmente, en un solo archivo o en láminas, y tienen diferentes aberraciones moleculares y genéticas que los distinguen de los carcinomas ductales. Los carcinomas ductales y lobulares pueden tener diferentes pronósticos y opciones de tratamiento, dependiendo de todas las otras características del cáncer en particular.(36)

Los casos restantes de carcinoma invasivo comprenden otros tipos especiales de CM que se caracterizan por hallazgos patológicos únicos. Estos tipos especiales incluyen coloide (mucinoso), medular, micropapilar, papilar y tubular. Es importante distinguir entre estos diversos subtipos, ya que pueden tener diferentes pronósticos e implicaciones de tratamiento.(36)

TIPOS HISTOPATOLOGICOS:

- Carcinomas in situ
 - Carcinoma ductal in situ
 - Enfermedad de Paget
- Carcinomas invasivos
 - No especificado de otra manera (NOS) / Ductal
 - Inflamatorio
 - Medular NOS
 - Medular con estroma linfoide.
 - Mucinoso
 - Papilar (patrón predominantemente micropapilar)
 - Tubular
 - Lobular
 - Enfermedad de Paget e infiltrante.
 - Indiferenciado.
 - Células escamosas
 - Quistes adenoides
 - Secretor
 - Cribriforme

5.7.2. Subtipos biológicos del cáncer de mama

Está claro que el CM, al igual que otros cánceres, no es una sola enfermedad; Los cánceres varían enormemente, no solo en la apariencia histológica, el grado, el receptor hormonal y el estado de HER2, sino también en una base molecular / genética. El análisis genómico de los cánceres de mama identifica cuatro grupos, similares a los subtipos intrínsecos definidos por el perfil de expresión génica. Estos

subtipos tienen expresiones genéticas, historias naturales, patrones metastásicos y sensibilidad a las terapias existentes ampliamente diferentes.(35)

Aunque el perfil de expresión génica se ha convertido en una técnica de laboratorio más comúnmente utilizada, y su costo ha disminuido significativamente, todavía no está ampliamente disponible como una técnica de diagnóstico validada en la mayoría de las situaciones de atención médica. Por lo tanto, en lugar de los subtipos moleculares del CM basados en la expresión génica, se han usado subtipos definidos clínicamente para estimar el pronóstico y guiar las decisiones terapéuticas. Estos subtipos se basan en la expresión de ER, PR y HER2, con la medida adicional de grado o una medida de proliferación, como el Ki-67 o el recuento mitótico.

Los tumores de tipo luminal A suelen ser carcinomas ductales invasivos de bajo grado (tipo NOS) o tipos especiales de carcinoma, como tubular, cribriforme o mucinoso, y tienen un pronóstico excelente. Estos tumores generalmente tienen una mala respuesta a la quimioterapia tradicional, pero tienen una excelente respuesta a las terapias endocrinas. Los tumores luminales B tienden a ser poco diferenciados, tienen menos probabilidades de responder a la terapia endocrina y más probabilidades de responder a la quimioterapia tradicional.

Los tumores HER2like (o enriquecidos con HER2), antes de la introducción de la terapia anti-HER2, eran el subtipo más agresivo y tenían la tasa de mortalidad más alta y la supervivencia más corta. Sin embargo, en la práctica actual, cuando se administra adecuadamente con la terapia anti-HER2, los pacientes con estos tumores tienen un pronóstico mucho mejor. Los tumores basal like, que se cree que surgen de las células mioepiteliales, tienen la mayor mortalidad y son más difíciles de tratar con la terapia adyuvante.(35)

Tabla 5.- Subtipos del cáncer de mama

Subtipos de CM		
LUMINAL LIKE Receptor de hormonas positivos y HER2-negativo; tipos:	(Luminal A-like) Alto receptores, baja proliferación	Marcador molecular multiparamétrico “pronóstico favorable”; ER/PR altos y tasa de proliferación claramente baja (bajo Ki-67, o bajo conteo mitótico); generalmente grado histológico 1 o 2
	(Luminal B-like) Bajo receptores, alta proliferación	Marcador molecular multiparamétrico “pronóstico desfavorable”; ER/PR bajos y alta tasa de proliferación (alto Ki-67, o alto conteo mitótico); generalmente grado histológico 3
HER2 LIKE HER2-positivo		HER-2-positivo y receptores de hormonas negativos generalmente grado histológico 3
BASAL LIKE Triple-negativo		ER, PR y HER-2 negativos; generalmente grado histológico 3

Adaptado del “American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual”, 2018

5.7.3. Biomarcadores

a) Grado histológico

Es el parámetro pronóstico que es independiente de cualquier estadio de CM; el cual nos brinda mayor información sobre el tamaño tumoral y del estado axilar, siendo indispensable la determinación del grado histológico de los carcinomas infiltrantes de mama. El grado histológico brinda la información relacionada a la proliferación celular (mitosis), la alteración en la arquitectura tisular normal y la desviación nuclear; también nos da la información relacionada a la expresión de la inestabilidad cromosómica.(37)

b) Receptores hormonales

El parámetro de expresión de los receptores hormonales de estrógeno (ER) pronostican la evolución favorable de la neoplasia mamaria, además dicho parámetro sirve como un factor de predicción de respuesta a la hormonoterapia. En aproximadamente el 70% al 75% de los carcinomas infiltrantes de mama se expresan los ER. En relación con la morfología del tumor la negatividad de estos receptores está relacionada a los carcinomas tubulares, mucinosos o lobulillares; o incluso a los tumores con grado I, es necesaria la confirmación de los resultados.

Para que un resultado sea considerado positivo debe contar con un valor mayor o igual al 1% de núcleos positivos, este valor no se ve influenciado por la intensidad de la tinción realizada. Los resultados de ER son útiles en los casos de carcinomas in situ debido a que el tratamiento hormonal supresor reduce en un 50% el riesgo de recaídas en pacientes que expresen dicho receptor.(37)

En caso de los receptores de progesterona (PR), estos son regulados por los ER y la expresión de estos receptores sirve de indicador de un correcto funcionamiento de la vía estrógeno. Estos receptores se expresan en 60% a 70% de los casos de carcinomas infiltrantes ductales de mama. Que ambos receptores se expresen es significado de un buen pronóstico. El 10% de casos CM dan resultados ER-positivo y PR-negativos, estos resultados presentan un mayor riesgo de recaída que los ER/RP-positivos. Los pacientes con PR-positivo y ER-negativo, 5% de los casos de CM, poseen un pronóstico similar a los ER/RP-positivos. Todo esto sugiere que un resultado negativo en los PR es significado de un pronóstico negativo.(37)

c) HER2

Este marcador y los receptores hormonales son los marcadores más importantes relacionados al CM que brindan información sobre el pronóstico y predicción de la enfermedad, debido a que una sobreexpresión del HER2 representa a un carcinoma muy agresivo, la identificación temprano de este marcador ayuda en el esquema de tratamiento que va a recibir el paciente. Para los dudosos o equívocos (2+ o ++) de este marcador se recomienda la realización de hibridación in situ (ISH); al obtenerse un resultado equivoco ya sea mediante las pruebas de inmunohistoquímica (IHQ) y por ISH se recomienda que estos resultados sean considerados como negativos.(37)

d) KI-67

Este marcador se utiliza para brindar información sobre la actividad proliferativa del CM, además en casos donde los carcinomas posean receptores hormonales con resultados positivos este marcador nos permite discriminar los grupos de riesgo. Las guías internacionales establecen que el valor de 20% sea usado para poder diferenciar a los tumores de tipo luminal en luminal A-LIKE y luminal B-LIKE y que se además valores mayores a 20% se asocian a un peor pronóstico.(37,38)

5.7.4. Cáncer de mama hereditario

El CM es el cáncer no cutáneo más comúnmente diagnosticado y la segunda causa principal de muerte por cáncer entre las mujeres. Las mujeres con antecedentes familiares de CM tienen un riesgo mayor, y aproximadamente el 13% de las mujeres con CM tienen uno o más parientes de primer grado con la enfermedad. Las variantes patógenas en las mutaciones BRCA1 y BRCA2 explican aproximadamente el 15% del riesgo relativo familiar del CM (es decir, la proporción del riesgo de un individuo con un afectado en relación con el riesgo de los individuos en la población general), mientras que las variantes patógenas en otros genes, incluyendo TP53, PTEN, CDH1 y PALB2, contribuyen aún más al riesgo familiar relativo de CM. Las mujeres con una variante patógena en BRCA1 tienen una probabilidad del 65% de desarrollar CM a los 70 años, mientras que las que tienen la variante patógena BRCA2 tienen una probabilidad del 45%. En contraste, las mujeres en la población general tienen un 7% de probabilidades de desarrollar CM. Las variantes patógenas en otros genes asociados con el CM también pueden conferir un riesgo sustancial. Por ejemplo, las mujeres con una variante patógena en PALB2 tienen un 33% a 58% de probabilidades de desarrollar CM a la edad de 70 años, un riesgo similar al de las mujeres con una variante patógena en BRCA2. Las variantes patógenas en los genes asociados con el CM también aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de ovario y otros tipos de cáncer.(39)

Además de los biomarcadores mencionados anterior mente (ER, PR; HER2 y Ki-67), se han estudiado inmunohistoquímicamente otros parámetros biológicos en los cánceres de mama asociados con los genes BRCA1 / 2, haciendo mención de algunos de ellos: densidad de microvasos; ciclina D; factor de crecimiento epidérmico; catepsina D; bcl-2; p21; p27; antígeno de células nucleares en proliferación (PCNA); E-cadherina; y β -catenina. Pero debido a la insuficiencia de casos positivos a la mutación, no se pueden extraer conclusiones definitivas de la relación de esos marcadores con el CM de pacientes con mutaciones en los genes BRCA1/2. (40)

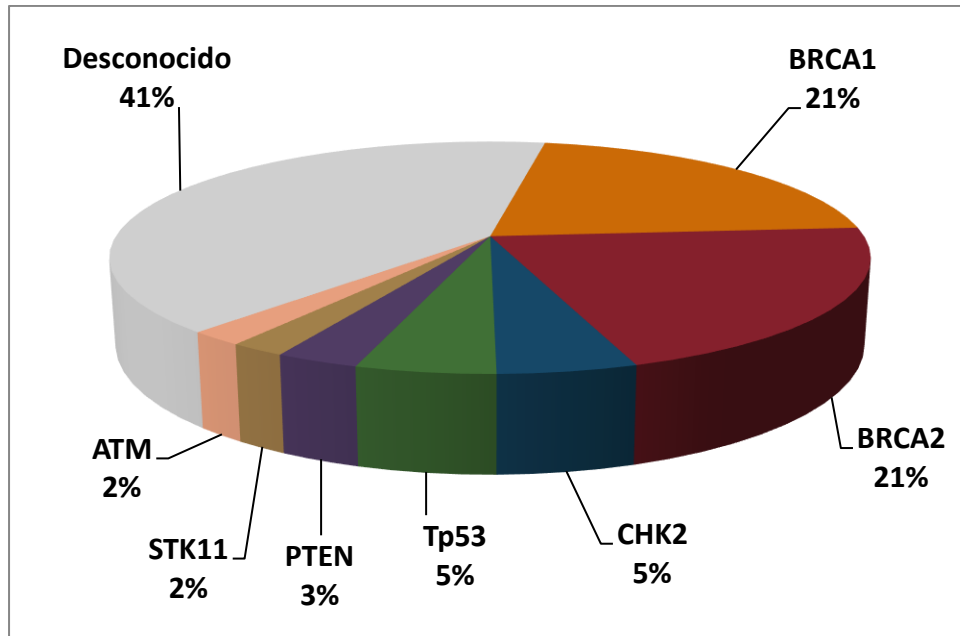


Figura 1.- Genes mutados en pacientes con cáncer de mama hereditario(3)

Genes de susceptibilidad al cáncer de mama hereditario

Existen múltiples genes que guardan una relación de riesgo de CM. Los paneles multigénicos de amplia disponibilidad permiten el análisis simultáneo de múltiples genes relacionados con el riesgo de CM y otros tipos de cáncer. Algunos de los genes en estos paneles, como BRCA1 y BRCA2, son altamente penetrantes y, en general, se piensa que están asociados con un riesgo significativamente mayor de CM. Además de los genes BRCA1 y BRCA2, otros genes se han descubierto recientemente y se sabe menos sobre los riesgos asociados con el cáncer. Pueden considerarse de penetrancia moderada, lo que significa que aumentan el riesgo de CM, pero la magnitud del riesgo es menor en comparación a genes como BRCA1 y BRCA2. La mayoría de estos genes están asociados con una mayor probabilidad que otros tipos de cáncer. Por lo tanto, la identificación de una mutación también puede afectar las recomendaciones de detección y manejo hacia los otros cánceres que se puedan adquirir.(41)

Tabla 6.- Genes asociados al cáncer de mama hereditario

Penetrancia familiar	Gen	Riesgo estimado de CM	Riesgo de otros tumores
Alta penetrancia familiar	BRCA1	>87%	Ovario, Hepatocelular, Endometrio, Cérvix, Próstata, Páncreas
	BRCA2	>84%	Ovario, Próstata, Páncreas, Vesícula, Estómago, Melanoma maligno
	Tp53	>79%	Sarcoma, leucemia, carcinoma suprarrenal, cerebro, otros
	PTEN	>85%	Endometrio, tiroides, cerebro, colon
	PALB2	>58%	Páncreas, ovario
	STK11	45% - 50%	Páncreas, colon, estroma ovárico, intestino delgado, cérvix, testículos
	CDH1	39% - 52%	Estómago
Moderada penetrancia familiar	CHEK2	25% - 39%	Colon, tiroides, pulmón
	ATM	17% - 52%	Colon, páncreas
Moderada penetrancia familiar; no tan bien caracterizada	NBN	>30%	Próstata, hígado, esófago, pulmón, cavidad oral
	NF1	5% - 18%	Tumores malignos de la vaina neural, otros tumores del sistema nerviosos central y del estroma gastrointestinal
	BRIP1	Desconocido	Ovario
	RAD51C	Desconocido	Ovario
	RAD51D	Desconocido	Ovario
Otros nuevos genes; no tan bien caracterizados	MUTYH	Desconocido	Colon, estomago
	MRE11A	Desconocido	Ovario
	RAD50	Desconocido	Ovario

Fuente: Barke y col., "Breast Cancer Risk Assessment Model and High-Risk Screening", 2017

a) **BRCA1**

Las mutaciones en el gen BRCA1 se caracterizan por estar relacionadas a carcinomas de mama y ovario, además de carcinomas de colon, hígado, endometrio y cuello uterino. La prevalencia de una mutación BRCA1 en la población es de aproximadamente 1: 900, pero en ciertas poblaciones es mucho más alta y es de 1: 100. La probabilidad de una mutación aumenta con el número de cánceres de mama, carcinomas de ovario y CM masculino se registren en una familia. Las mujeres son afectadas con CM generalmente antes de los 40 años de edad. El cáncer de ovario también se presenta con frecuencia antes de los 50 de edad. El

riesgo de desarrollar cáncer de colon, cérvix o endometrio, páncreas y próstata es de 2 a 4 veces mayor que en la población normal.(42)

b) BRCA2

Además de las similitudes con las mutaciones del gen BRCA1, las mutaciones en el gen BRCA2 se caracterizan por su la alta frecuencia en casos de cánceres de mama en varones y la aparición de otros tumores extragenitales, por ejemplo; tumores del sistema pancreatobiliar, la próstata, el estómago y los melanomas malignos. Este riesgo excesivamente aumentado de CM masculino es una característica esencial de las mutaciones este gen. Además, la incidencia de estas mutaciones es ligeramente superior a las del gen BRCA1; desde 1: 200 a 1:70, incrementándose en poblaciones individuales como askenazis e islandeses. El CM ocurre con frecuencia a partir de los 30 años.(42)

c) TP53 (Síndrome de Li–Fraumeni)

El TP53 es un gen supresor de tumores que desempeña un papel importante en la regulación del crecimiento celular. Las mutaciones en TP53 generan al síndrome de Li-Fraumeni (LFS), el cual es una condición que aumenta la predisposición al cáncer poco frecuente asociado con aproximadamente el 1% de todos los casos de CM. Además del CM, las mutaciones de este gen predisponen a un amplio espectro de tumores malignos, incluidos sarcomas, cáncer cerebral, carcinomas adrenocorticales y leucemias, que ocurren en cualquier momento de la vida de un individuo, con una edad media de diagnóstico de la primera enfermedad maligna a los 25 años. Existen dos tipos de LFS, el LFS clásico y el Síndrome Li-Fraumeni-Like (LFL), el cual comparte algunas características comunes con LFS. Aproximadamente el 70% de los pacientes con LFS, en comparación con solo el 8-22% de los pacientes con LFL, tienen una mutación detectable en la línea germinal TP53. Las mutaciones son más comúnmente missense, pero también pueden ocurrir deleciones de la región de codificación o promotora de p53. Los portadores de la mutación TP53 enfrentan un riesgo de cáncer de por vida que puede superar el 90%. El CM es la neoplasia maligna más frecuente entre las portadoras de mutación TP53 y representa hasta un tercio de todos los cánceres en las familias con LFS. Las mujeres con CM relacionado con el LFS tienen una tendencia a

presentarse a una edad muy temprana (20 o 30 años) y con una enfermedad más avanzada. Además, actualmente se ha demostrado que la mayoría de los casos de CM asociados con LFS poseen resultados positivos para el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2 / neu).(43)

d) PTEN (Síndrome de tumor hamartoma PTEN / Síndrome de Cowden)

El PTEN se encuentra asociado a los procesos carcinógenos por su asociación con la función fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). La función del PTEN no está clara; sin embargo, el PTEN disfuncional conlleva a no llevar un el ciclo celular regular y la no activación de los procesos de apoptosis, generando una anormal proliferación de las células. Las mutaciones de la línea germinal en PTEN son la causa del síndrome de Cowden (CS) o síndrome de hamartoma PTEN, el cual es un trastorno autosómico dominante con penetrancia incompleta, caracterizado por la formación de múltiples hamartomas en todo el cuerpo con un alto riesgo de transformación maligna. Las lesiones mucocutáneas son características patognomónicas de la CS que se encuentran en casi el 100% de los casos. Más del 90% de los pacientes con CS tendrán una manifestación clínica a la edad de 30 años. Aproximadamente el 80% de los individuos afectados tendrán una mutación PTEN detectable que puede incluir mutaciones missense, puntual, delección, inserción, frameshift o nonsense. Entre el 20% de los pacientes sin mutación PTEN identificable, la mitad puede tener una mutación en el promotor PTEN. El CM es la malignidad más común asociada con CS. Aunque la CS es responsable de <1% de todos los casos de CM, las mujeres afectadas poseen una edad promedio en el diagnóstico de 36 a 46 años, aumenta el desarrollo de una enfermedad bilateral y multifocal. Lo que es histológicamente único en pacientes con CS es el adenocarcinoma ductal rodeado de colágeno hialinizado, y esto sugiere un diagnóstico de CS. Las mujeres con CS también tienen un alto riesgo (67%) de enfermedades benignas de las mamas, como fibroadenomas, microcistos, adenosis y metaplasia apocrina. (43)

e) SKT-11 (Síndrome de Peutz-Jeghers)

El gen SKT-11 se define como: *“gen supresor de tumores que participa en la unión de la membrana y la apoptosis”*. Las mutaciones en el gen SKT-11 son la causa del síndrome de Peutz-Jeghers (PJS). El PJS es: *“un raro trastorno autosómico*

dominante caracterizado por múltiples pólipos gastrointestinales hamartomatosos y pigmentaciones mucocutáneas de los labios, la mucosa bucal y los dedos". Estas lesiones se desvanecen durante la pubertad, con excepción de las de la mucosa bucal. Los pólipos pueden aparecer en cualquier parte del tracto gastrointestinal y pueden aumentar de tamaño lo suficiente como para causar una obstrucción intestinal. Las personas afectadas tienen una mayor probabilidad de desarrollar carcinomas colorrectal, mamario, de intestino delgado, pancreático, gástrico y ovárico. Las mutaciones en SKT-11 son detectadas en aproximadamente el 70–80% de los pacientes con PJS, y el 15% de estos casos son deleciones. Las mujeres con PJS presentan una mayor probabilidad de desarrollar CM que puede alcanzar el 50%. El CM puede presentarse edades tempranas, pero en una menor incidencia en comparación con LFS y CS. Al igual que en la población general, el CM en individuos con PJS Es usualmente ductal en histología. Las mujeres con PJS también tienen un riesgo del 20% de cáncer de ovario.(43)

f) Checkpoint kinase 2 (CHEK2)

El gen CHEK2 codifica una serina/treonina quinasa, que se activa en respuesta a las roturas de cadena doble del ADN, la forma más letal de daño en el ADN, que contribuye a la transducción de señales a las proteínas de reparación posteriores. También se ha encontrado que fosforila al BRCA1, facilitando su papel en la reparación del ADN. Ciertas mutaciones del gen CHEK2 se han asociado con el CM. Los portadores de mutaciones en CHEK2 tienen una mayor probabilidad de desarrollar CM bilateral o recurrente y tienden a tener un peor pronóstico. Estas mutaciones también están asociadas con el CM en varones. Es de destacar que, aunque es responsable de un bajo porcentaje de los síndromes de CM hereditario, el CHEK2 es un gen importante, ya que sus mutaciones se detectan en aproximadamente el 5% de los pacientes con CM con familias sin mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2. La mayoría de los CM asociados con CHEK2 son ER positivo.(43)

g) ATM (Ataxia telangiectasia)

El ATM es un gen multifuncional que desempeña un papel fundamental en la reparación de roturas de cadena doble del ADN y en el desarrollo normal de la

división celular. Los portadores de mutaciones ATM homocigóticas sufren ataxia telangiectasia, un trastorno caracterizado por ataxia cerebral, inmunodeficiencia y mayor riesgo de ciertas neoplasias malignas, incluido el CM. Por otro lado, los portadores heterocigotos de mutaciones ATM tienen un riesgo 2 veces mayor de CM en comparación con la población general. En mujeres menores de 50 años, este riesgo se multiplica por 5. Es de destacar que la baja de la expresión proteica de la ATM se ha asociado con características agresivas del CM.(43)

VI. METODOLOGÍA

6.1 Tipo de investigación

Estudio tipo observacional

6.2 Diseño de la investigación

Descriptivo, prospectivo y transversal

6.3 Lugar de Ejecución

Departamento de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

6.4 Aprobación del Proyecto

El presente estudio forma parte del trabajo de Investigación FONDECYT 198-2015 el cual fue aprobado por el Comité Revisor de Protocolos del Departamento de Investigación del INEN y posteriormente fue aprobado, por el Comité Institucional de Ética en Investigación del INEN.

6.5 Población y muestra

Se identificaron a las pacientes que acudan al INEN de septiembre a diciembre del año 2018 con diagnóstico de CM hereditario y que residan en el Perú.

Los criterios de inclusión que cumplieron los pacientes fueron: residir en Perú, ser mayores de 18 años, ser pacientes del INEN, poder un diagnóstico de CM hereditario. Se excluyeron a las pacientes que no aceptaron firmar el consentimiento informado, o que no brindaron información suficiente para completar la ficha de recolección de datos

6.6 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Para preservar la confidencialidad del paciente se procedió a crear una base de datos usando el programa Excel (Microsoft Corporation, EEUU), la base contiene la información de la ficha de recolección de datos y se generó a cada paciente un código para identificarlo de los demás.

La ficha de recolección de datos fue modificada de la encuesta de hábitos de estilo de vida (que contempla exposición a factores de riesgo conocidos para el tipo de tumor) y de información clínica de los estudios previos de IARC en Cabeza y Cuello y adaptada a CM (se incluyeron factores de riesgo reproductivos) y se validó en un grupo de 5 pacientes del Hospital San Ignacio

en Bogotá - Colombia previo al desarrollo del trabajo de Investigación FONDECYT 198-2015.

6.7 Procedimientos de recolección de datos

Se identifico a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión con el fin de llenar la ficha de recolección de datos posterior a la firma del Consentimiento Informado de forma voluntaria.

La entrevista realizada a las pacientes con el fin de llenar la ficha de recolección de datos tuvo una duración aproximada de quince minutos.

La ficha de recolección de datos paso un proceso de evaluación por miembros del INEN y UNMSM, y está conformada por 4 secciones:

6.7.1 Información general

Nombre, fecha de nacimiento, edad, grado de instrucción, ocupación, situación conyugal, edad diagnóstico y antecedentes familiares.

6.7.2 Consumo de alcohol

Si bebe alcohol y si consumió alcohol el último año.

6.7.3 Consumo de tabaco

Si fuma y si consumió algún cigarrillo el último año.

6.7.4 Factores reproductivos

El uso de anticonceptivos, así como su tipo, menarquía, menopausia, edad del primer embarazo, así como el número de embarazos y tiempo promedio que dio lactancia.

6.7.5 Medidas antropométricas

Peso y estatura.

6.8 Obtención de la información patológica

Se obtuvo dicha información de los pacientes mediante una revisión de los informes patológicos. Los datos a obtenidos fueron el estadio clínico, el tipo histológico, el grado de diferenciación y la inmunohistoquímica del tumor: receptores de estrógeno, receptores de progesterona, HER-2 y Ki-67.

6.9 Procesamiento de datos

Se elaboró una base de datos usando el programa Excel (Microsoft Corporation, EEUU), esta base compila la información recopilada de la ficha de recolección de datos y de la información patológica obtenida de las historias clínicas.

6.10 Operacionalización de las variables

Tabla 7.- Operacionalización de las variables

Variable	Tipo de variable	Definición operacional	Indicadores	Categorías	Escala de Medición
Lugar de nacimiento	Cualitativa	<i>"Lugar de procedencia de la persona."</i>	Departamento del Perú		Nominal
Situación conyugal	Cualitativa categórica	<i>"Condición de la persona en función de si tiene o no pareja y su situación respecto a esto."</i>	Estado civil	Casada Unión consensual Separada Soltera Viuda	Nominal
Grado de instrucción	Cualitativa categórica	<i>"Grado más elevado de estudios realizados."</i>	Escolaridad	Primario Secundario Superior no universitario Universitario Post universitario	Nominal
Ocupación	Cualitativa	<i>"Actividad o trabajo que realiza la persona."</i>	Registro		Nominal
Consumo de bebidas alcohólicas	Cualitativa	<i>"Ingesta de bebidas alcohólicas."</i>	Registro	Si No	Nominal
Consumo de tabaco	Cualitativa	<i>"Ingesta y acción de fumar productos con tabaco."</i>	Registro	Si No	Nominal
Edad de diagnóstico del cáncer	Cuantitativa Discreta	<i>"Edad en años que tiene el paciente al momento del diagnóstico."</i>	Años	Cifra en años	Ordinal
Uso de anticonceptivos	Cualitativa	<i>"Uso de métodos para evitar el embarazo."</i>	Registro	Si No	Nominal
Tipo de anticonceptivo usado	Cualitativa	<i>"Método utilizado para evitar el embarazo."</i>	Registro	Pastillas Inyecciones Implantes Parches Dispositivos intrauterinos (DIU) Ligadura de trompas	Nominal

Número de embarazos	Cuantitativa	"Cantidad de veces que estuvo en estado de gestación."	Registro		Ordinal
Edad del primer embarazo	Cuantitativa	"Edad en años que tiene el paciente al momento de su primer embarazo."	Años	Cifra en años	Ordinal
Lactancia	Cuantitativa	"Meses promedio en los que una mujer alimento por medio del seno materno a todos sus hijos."	Meses	Cifra en meses	Ordinal
Menarquía	Cuantitativa	"Edad en años que tiene el paciente al momento de su primera menstruación."	Años	Cifra en años	Ordinal
Menopausia	Cuantitativa	"Edad en años que tiene el paciente al momento de su última menstruación."	Años	Cifra en años	Ordinal
Peso	Cuantitativa	"Mide la masa corporal total de un individuo."	Kilogramos	Cifra en kilogramos	Ordinal
Estatura	Cuantitativa	"Mide el tamaño del individuo desde la coronilla de la cabeza hasta los pies."	Centímetros	Cifra en centímetros	Ordinal
Índice de masa corporal	Cuantitativa	"Relación matemática del peso de un individuo en kilogramos y el cuadrado de su estatura para estimar la cantidad de grasa corporal que esta posea."	Peso / (Estatura) ²	Delgadez Normal Sobrepeso Obesidad	Nominal
Estadio clínico	Cualitativa Discreta	"Clasificación de la extensión del cáncer."	Según clasificación de ACOG (TMN)	I IIA IIB IIIA IIIB IIIC IV	Nominal
Tipo histológico	Cualitativa	"El patrón histológico del cáncer de mama."	Según la clasificación OMS.		Nominal
Grado de diferenciación	Cualitativa	"La descripción de un tumor que se basa en la forma como se ven las células y el tejido de un tumor al microscopio."	Sistema de gradificación histológico: Scarff Bloom Richardson Modificado	Bajo Medio Alto	Nominal
Receptores de estrógeno	Cualitativa	"Receptores celulares que se activan por la hormona esteroidea estrógeno."	Expresión en más el 1% de las células neoplásicas independientemente de la intensidad	Positivo Negativo	Nominal
Receptores de progesterona	Cualitativa	"Receptores celulares que se activan por la hormona esteroidea progesterona."	Expresión en más el 1% de las células neoplásicas independientemente de la intensidad	Positivo Negativo	Nominal

Her-2	Cualitativa	<i>"Proteína que se encuentra en la superficie celular que al unirse a su ligando estimula la división y el crecimiento celular."</i>	Tinción de la membrana intensa y uniforme	Positivo Negativo	Nominal
Ki-67	Cualitativa	<i>"Proteína de las células cuyo nivel aumenta a medida que estas se preparan para dividirse."</i>	Porcentaje de núcleos teñidos	Cifra en porcentaje	Ordinal
Antecedentes familiares	Cualitativa	<i>"Parientes de la persona que tengan diagnóstico de cáncer."</i>	Heredograma	Parentesco y neoplasia	Nominal

VII. RESULTADOS

La población del presente estudio está conformada por 51 pacientes de CM hereditario la cual se distribuyó de la siguiente manera

8.1 Descripción de las características epidemiológicas

Tabla 8.- Datos epidemiológicos

DATOS EPIDEMIOLOGICOS		
LUGAR DE NACIMIENTO		
Costa	26	50.98%
Sierra	22	43.14%
Selva	3	5.88%
SITUACION CONYUGAL		
Casada	18	35.29%
Soltera	17	33.33%
Unión consensual	10	19.61%
Separada	5	9.80%
Viuda	1	1.96%
GRADO DE ESCOLARIDAD		
Sin nivel	1	1.96%
Primario	10	19.61%
Secundario	25	49.02%
Superior no universitario	8	15.69%
Universitario	7	13.73%
GRUPO ETNICO		
Mestizo	44	86.27%
Blanco	6	11.76%
Indígena	1	1.96%

a) Lugar de nacimiento y grupo étnico

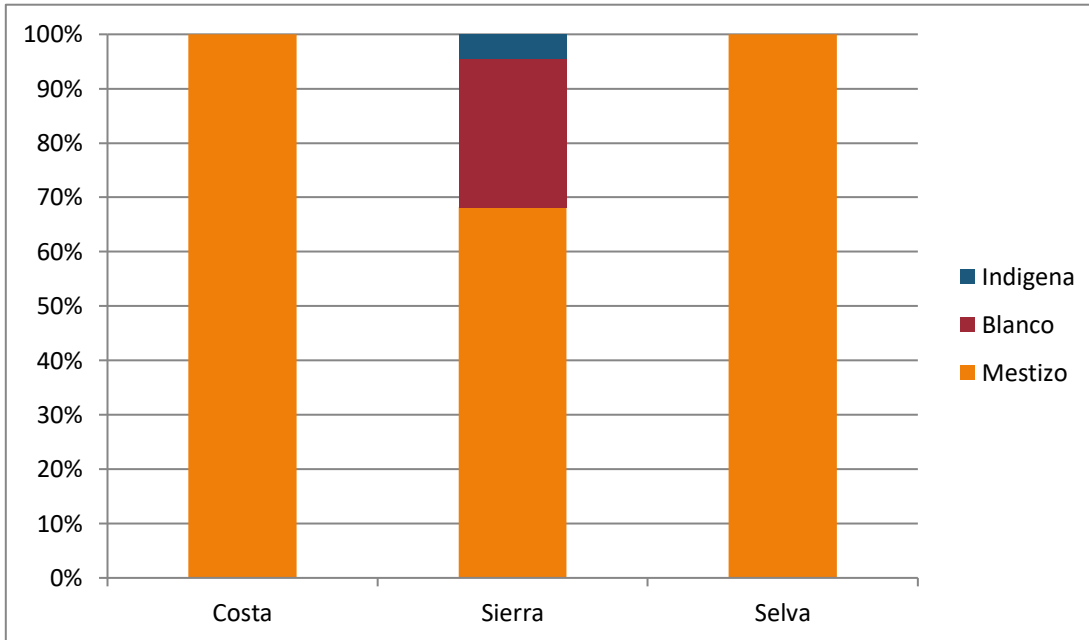
Para los departamentos de la costa, Lima fue el lugar de nacimiento de 14 pacientes que representa el 53.85% de esta población y el 27.45% de toda la población de estudio, para esta región todos los casos (26 casos) fueron identificados con el grupo étnico de mestizo.

En la región sierra, el departamento con mayor cantidad de nacimientos fue el departamento de Ancash con 4 casos que representan el 18.18% de esta región y el 7.84% de toda la población de estudio; en esta región se presentó 15 casos (68.18) de pacientes mestizas, 6 pacientes (27.27%) blancas y una paciente (4.55%) indígena; en este caso particular, pertenece a una comunidad indígena del distrito de Orurillo en el departamento de Puno.

Finalmente, para la región selva, solo se reportaron 3 casos de este grupo 2 casos corresponden al departamento de San Martín y un caso del

departamento de Loreto, todos los casos fueron identificados con el grupo étnico mestizo.

Para las tres regiones, no se identificaron casos con los grupos étnicos de negro o asiático



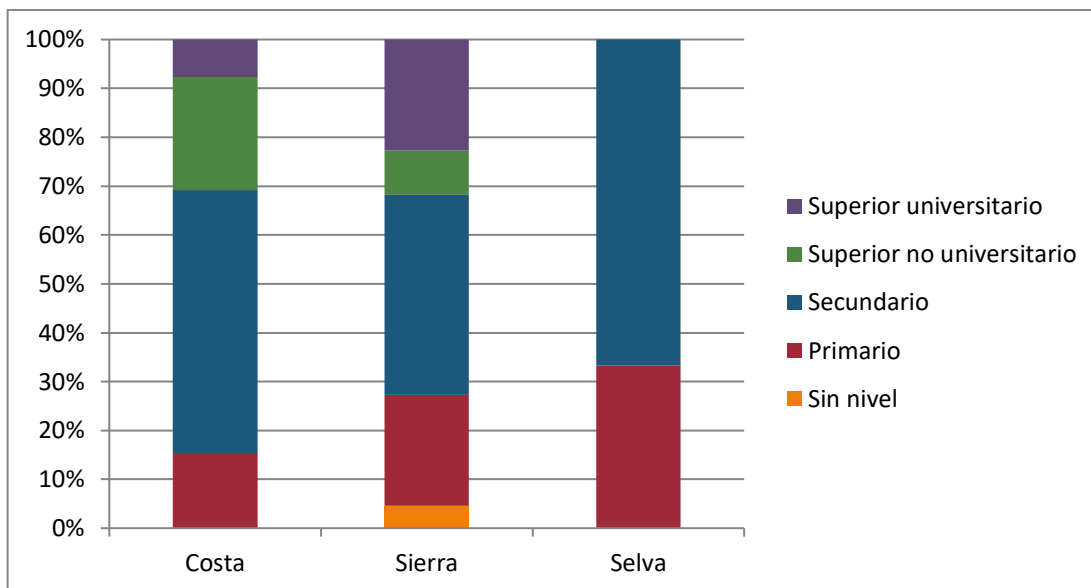
Gráfica 1-. Lugar de nacimiento y grupos étnicos

b) Lugar de nacimiento y grado de escolaridad

El grado de escolaridad en los casos de la costa, 14 casos llegaron a secundaria completa, además en esta región se encuentra la mayor cantidad de casos (6 casos) que tienen el grado de superior no universitario.

En el caso de la región sierra, presenta el único caso que no posee un grado de escolaridad, pero esta región concentra la mayor cantidad de casos (5 casos) que tienen el grado de superior universitario.

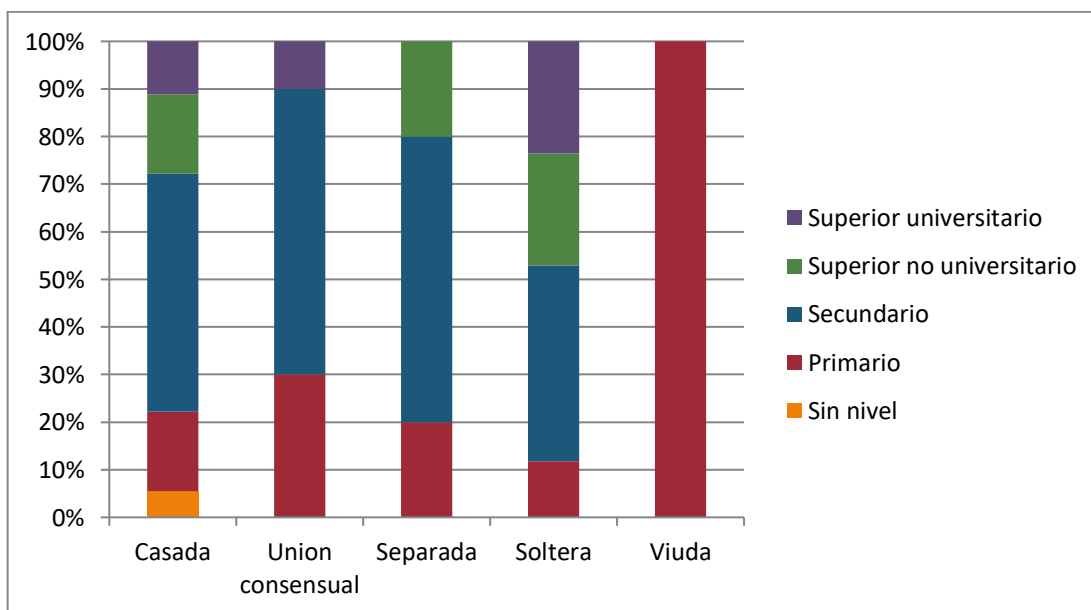
La región selva solo presenta 2 casos que llegaron hasta el grado de secundaria y solo un caso de nivel primario.



Grafica 2-. Lugar de nacimiento y grado de escolaridad

c) Situación conyugal y grado de escolaridad

En el caso de las pacientes casadas, separadas y en una unión consensual son principalmente pacientes con el nivel secundario, las pacientes solteras tienen mayoritariamente los niveles superiores, la única paciente viuda tiene el nivel de primario.



Grafica 3-. Situación conyugal y grado de escolaridad

8.2 Descripción de las características de estilos de vida

Tabla 9.- Datos de estilos de vida

DATOS ESTILOS DE VIDA		
CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHOLICAS		
Si	1	1.96%
No	50	98.04%
CONSUMO DE TABACO		
Si	1	1.96%
No	50	98.04%
OCUPACION ACTUAL		
Administradora	1	1.96%
Ama de casa	42	82.35%
Comerciante	7	13.73%
Contadora	1	1.96%
OCUPACION ANTERIOR		
Administradora	2	3.92%
Ama de casa	14	27.45%
Asistente administrativo	1	1.96%
Ayudante de cocina	1	1.96%
Ayudante de molino	1	1.96%
Comerciante	17	33.33%
Contadora	2	3.92%
Cosmetóloga	1	1.96%
Costurera	3	5.88%
Diseñadora de interiores	1	1.96%
Editorial	1	1.96%
Empleada del hogar	1	1.96%
Estudiante	2	3.92%
Jefe de prácticas de laboratorio	1	1.96%
Secretaria	1	1.96%
Textilería	1	1.96%
Trabajo en centro medico	1	1.96%

a) Consumo de bebidas alcohólicas

Para esta variable, una paciente afirmó el consumo prolongado de bebidas alcohólicas, dicha paciente inicio el consumo de bebidas alcohólicas a la edad de 22 años, al día llegaba a consumir 12 botellas de cerveza, dejo el consumo a los 41 años debido a que fue diagnosticada con CM.

b) Consumo de tabaco

En el caso de esta variable solo una paciente afirmó el consumo de tabaco en la forma de cigarrillos, la edad de inicio de la paciente fue de 19 años, al día fumaba un total de 6 cigarrillos, dejo el consumo de cigarrillos a la edad de 33 años por voluntad propia.

c) Ocupación

Para esta variable se consideró la ocupación que las pacientes habían realizado durante gran parte de su vida y su ocupación actual. Si bien el pasado la población presentaba una gran variedad de ocupaciones como, por ejemplo; comerciante, costurera, administradora, o contadora; en la actualidad gran parte de la población dejó sus ocupaciones a causa del diagnóstico de CM siendo ama de casa la ocupación más predominante, solo en bajo porcentaje continúan las ocupaciones de comerciante, administradora y contadora.

Además; de la población 4 casos trabajaron en fábricas de distintos rubros (producción pesquera y alimentaria, ferretería, textilería e imprenta); de las comerciantes una de ellas trabajó por 10 años en ferreterías; el caso de la paciente que fue cosmetóloga refiere que su domicilio se ubica cerca de un taller de pintura, una costurera que su domicilio está cerca de una fábrica de neumáticos y 2 casos refieren que viven cerca de zonas agrícolas que hacen uso de pesticidas y fertilizantes.

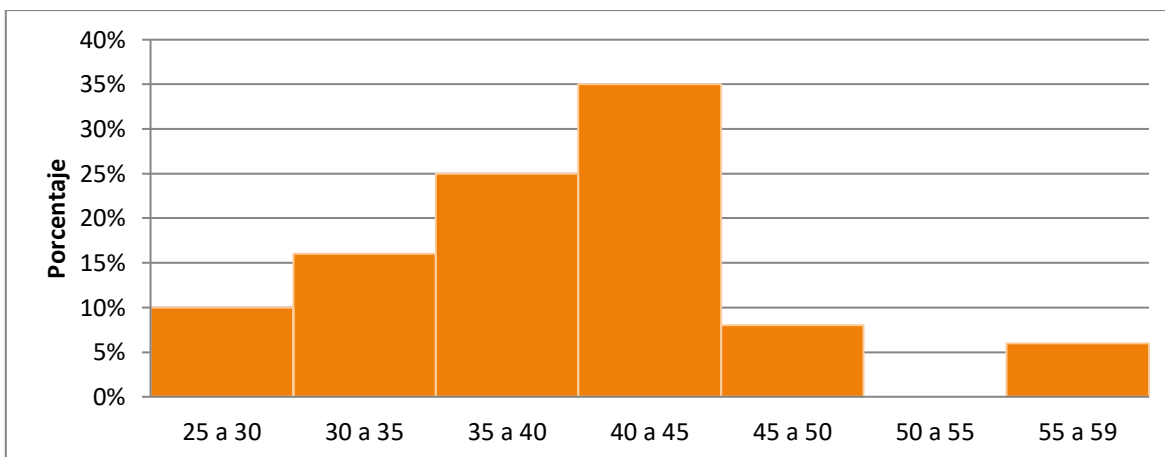
8.3 Descripción de las características clínicas

Tabla 10.- Datos clínicos

DATOS CLINICOS		
EDAD DIAGNOSTICO		
Promedio	38.7	
Rango	(25-59)	
EDAD DE MENARQUIA		
Promedio	13.2	
Rango	(9-23)	
MENOPAUSIA		
Si	44	86.27%
No	7	13.73%
EDAD DE MENOPAUSIA		
Promedio	40.0	
Rango	(25-52)	
NUMERO DE EMBARAZOS		
0	8	15.69%
1	8	15.69%
2	11	21.57%
3 o mas	24	47.06%
EDAD DEL PRIMER EMBARAZO		
Promedio	22.5	
Rango	(15-36)	
MESES PROMEDIO QUE DIO LACTANCIA		
0	4	9.30%
1-12	16	37.21%
>12	23	53.49%
USO DE ANTICONCEPTIVOS		
Si	28	54.90%
No	23	45.10%
TIPO DE ANTICONCENTIVO USADO		
Pastillas	11	39.29%
Inyecciones	14	50.00%
Implantes	0	0.00%
Parches	1	3.57%
DIU	3	10.71%
Ligadura de trompas	1	3.57%
PESO (Kg)		
PROMEDIO	62.84	
RANGO	(37-112)	
ESTATURA (cm)		
PROMEDIO	153.86	
RANGO	(142-176)	
INDICE DE MASA CORPORAL		
PROMEDIO	26.53	
RANGO	(17.90-41.33)	
CLASIFICACION DEL IMC		
Delgadez	2	3.92%
Normal	20	39.22%
Sobrepeso	20	39.22%
Obesidad	9	17.64%
ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCER		
Si	29	56.86%
No	16	31.37%
Adopción	1	1.96%
No reporta	5	9.80%

a) Edad de diagnóstico

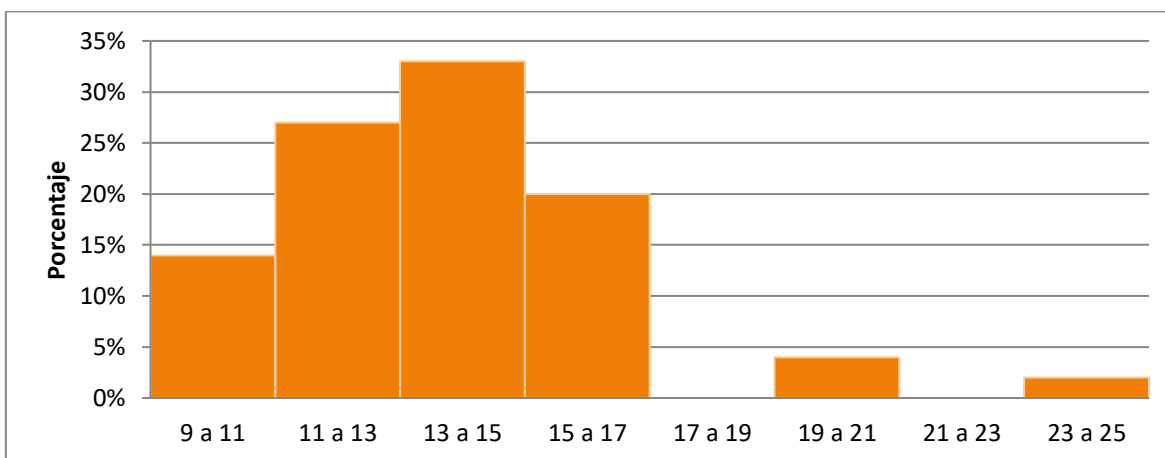
La edad de diagnóstico de la población de estudio va desde los 25 años hasta los 59 años, siendo la edad promedio de 38.7 años, como se puede apreciar en la *Grafica 4* el grupo etario más frecuentes fue de 40 años a 45 años, además que la población se caracteriza por diagnósticos de CM a edades menores a los 40 años.



Grafica 4-. Edad del diagnóstico de cáncer de mama hereditario

b) Menarquía

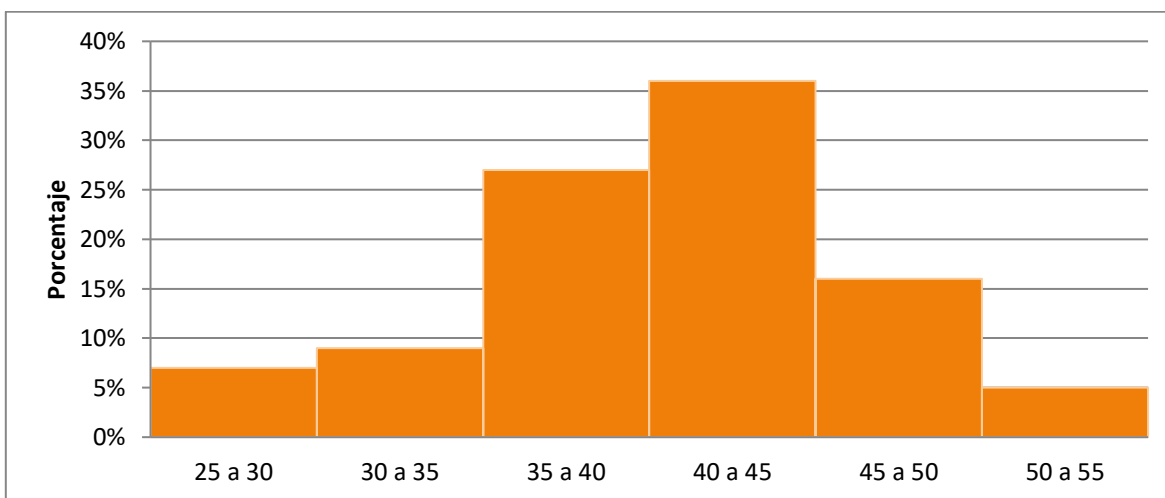
El rango de la edad de menarquía de la población de estudio comprende desde los 9 años hasta los 23 años, con una edad promedio 13.2 de años, siendo el grupo etario más frecuente el de 13 años a 15 años (33%). En la *Grafica 5* se puede observar que un 41% de la población tuvo su menarquía antes de los 13 años, edades muy tempranas para el inicio del periodo menstrual.



Grafica 5-. Edad de inicio de la menarquía

c) Menopausia

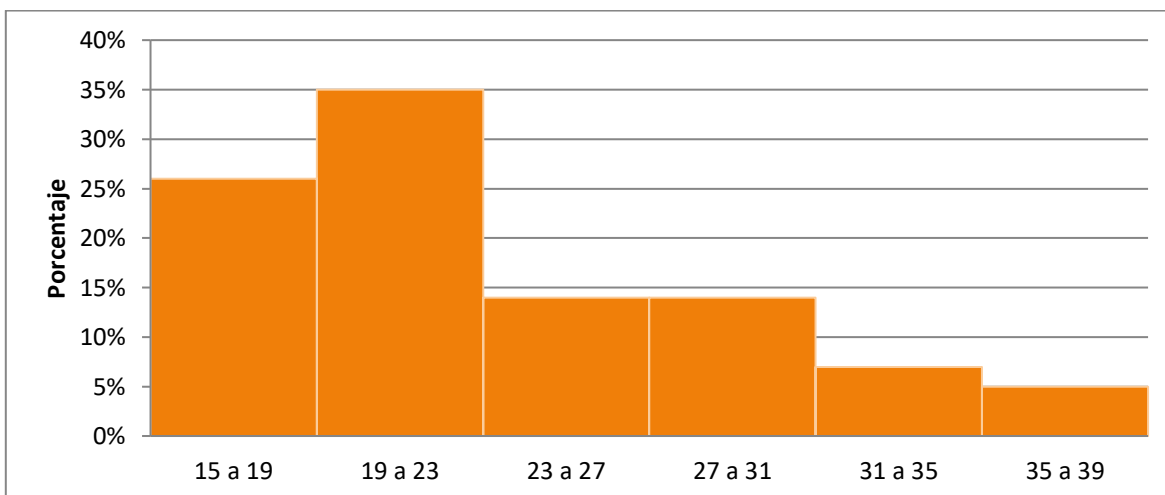
En caso de las 44 pacientes menopáusicas; la edad de menopausia comprende desde los 25 años hasta los 52 años, con un promedio de 40.0 años; además del rango de edad más frecuente fue de 40 años a 45 años.



Grafica 6-. Edad de menopausia

d) Embarazo

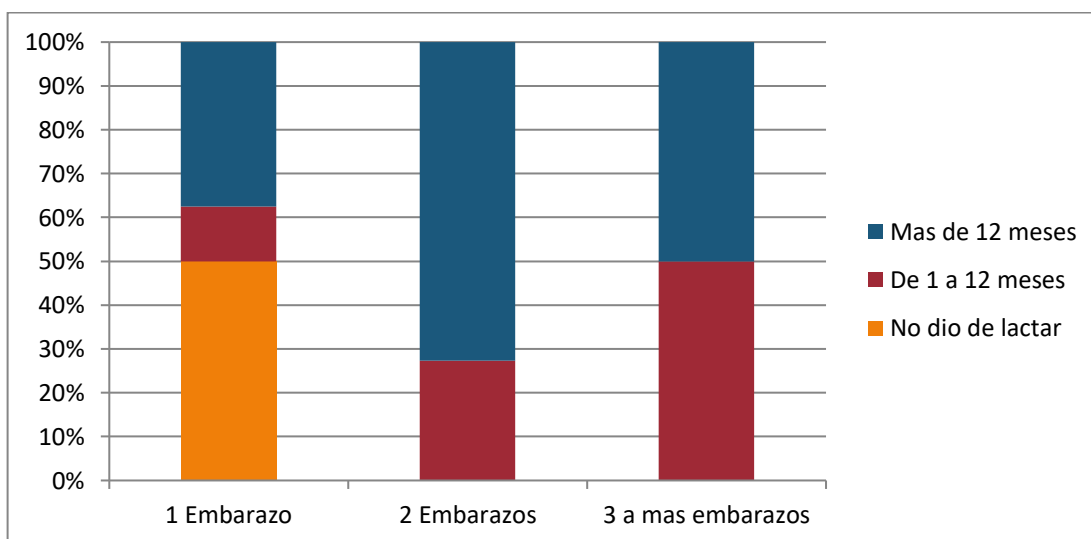
De las 43 pacientes que estuvieron embarazadas, la edad del primer embarazo abarca desde los 15 años hasta los 36 años, teniendo como promedio 22.5 años, el rango más frecuente de la edad del primer embarazo fue de 19 años a 23 años (35%).



Grafica 7-. Edad del primer embarazo

e) Lactancia y número de embarazos

En el caso de las 43 pacientes que estuvieron embarazadas; las pacientes que estuvieron embarazadas solo una vez son el único grupo que no dieron de lactar a su descendencia (4 casos), la principal causa que refieren es “la leche se cortó”, para las pacientes que tuvieron 2 embarazos la mayoría (8 casos) dieron de lactar un promedio mayor a los 12 meses, en el caso de las pacientes con múltiples embarazos no hubo diferencia entre la lactancia promedio mayor a 12 meses y la lactancia promedio de uno a 12 meses.



Grafica 8-. Lactancia y número de embarazos

f) Anticonceptivos

La cantidad de pacientes que no uso anticonceptivos fue de 23 pacientes (45.10%), mientras que 28 pacientes (54.90%) uso al menos un tipo de anticonceptivo.

De los anticonceptivos más usados por parte de estas 28 pacientes, 11 pacientes afirmaron haber usado pastillas, 14 pacientes usaron inyecciones, en el caso de esta información 2 pacientes afirmaron haber consumido ambos anticonceptivos a la vez. Ninguna paciente uso implantes como método anticonceptivo.

g) Peso

El peso de la población tiene un máximo de 112 Kg y un mínimo de 37 Kg, el peso en promedio es de 62.84 Kg, el rango de peso más frecuente es de 59 Kg a 70 Kg (47%).

h) Estatura

La estatura de la población comprende desde los 142 cm hasta los 176 cm, el promedio de la estatura fue de 153.86 cm, el rango de la estatura más frecuente fue de 147 cm a 152 cm (37%).

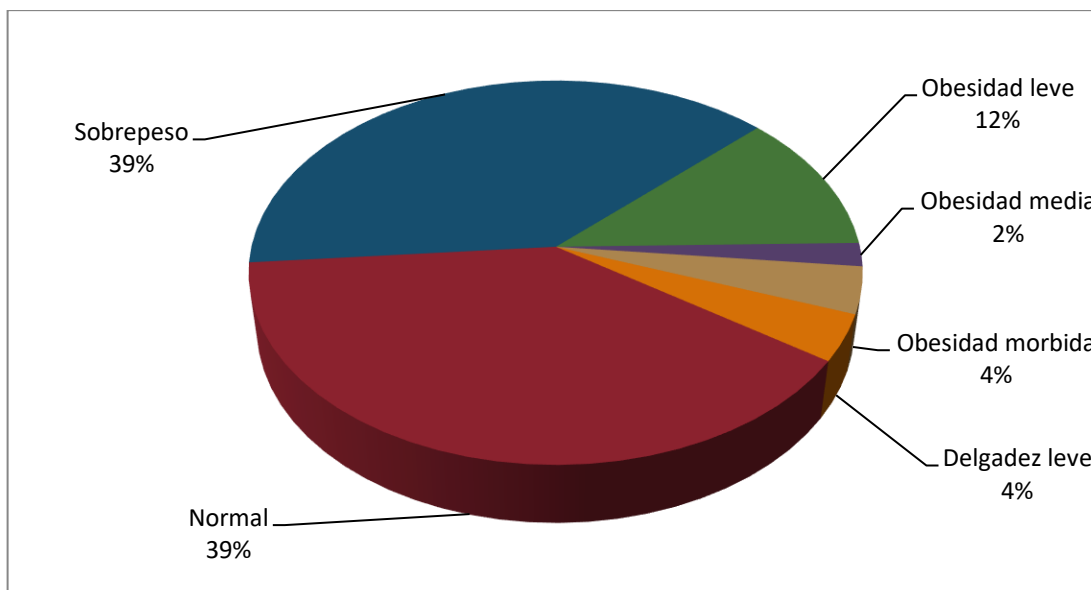
i) Índice de masa corporal (IMC)

El IMC fue obtenido a partir del peso y la estatura de las pacientes usando la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso(Kg)}}{(\text{Estatura(m)})^2}$$

Los resultados obtenidos del IMC abarcan desde 17.90 hasta 41.33, con un promedio de 26.53.

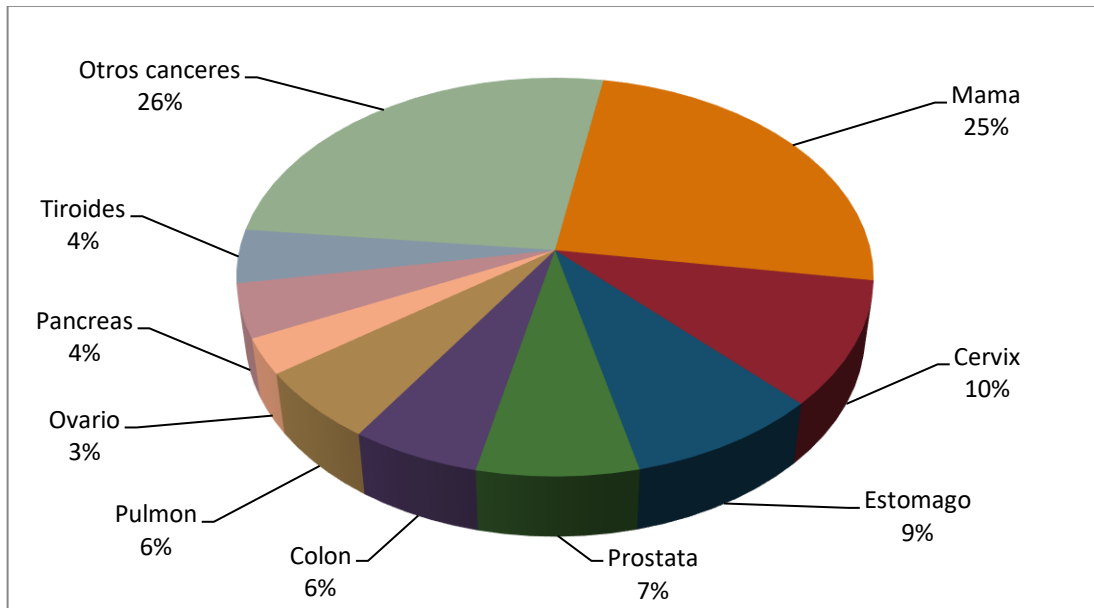
En la siguiente grafica podemos ver los datos obtenidos del IMC de acuerdo a la clasificación dada por la Organización Mundial de la salud, no se presentaron casos de delgadez moderada ni severa, además que 57% de la población poseen sobrepeso u obesidad.



Grafica 9-. Clasificación del Índice de masa corporal

j) Antecedentes familiares oncológicos

En el caso de los antecedentes familiares, los el carcinoma de mama es el antecedente que más se presentó en la población. Se utilizó el heredograma para la evaluación de los antecedentes familiares, los resultados obtenidos se presentan en la *Grafica 6*.



Grafica 10-. Antecedentes familiares oncológicos

En relación a los parientes de primer grado, no hubo antecedente en relación a las hijas; en la los antecedentes de hijo se presentó un caso de carcinoma al hígado; el antecedente de madre el carcinoma de cérvix fue el más común, también se presentaron casos de carcinoma mama, tiroides y un antecedente de cáncer ginecológico no especificado; los carcinomas presentes en el padre fue el que presento una variedad de carcinomas: testículo, estomago, leucemia, páncreas, sarcoma y pulmón.

Para los parientes de segundo grado, la categoría hermana fue el más común, siendo los carcinomas de mama y cérvix los de mayor presencia, otros cánceres que presentaron fueron tiroides, cerebro, hígado y colon. En el caso de las abuelas se registró como antecedentes el carcinoma de cérvix junto con los de piel y útero. La categoría abuelo fue el menos frecuente con solo dos

casos de carcinoma, uno en la próstata y otro en el riñón. Ningún caso presento antecedente de cáncer en algún hermano.

Finalmente, los parientes de tercer grado, a comparación de los parientes de primer y segundo grado, este grupo presenta la mayor variedad de carcinomas como antecedentes. La categoría de tía presento un como principal antecedente al carcinoma de mama, otros cánceres registrados fueron los carcinomas de estómago, ovario, tiroides, y un cáncer ginecológico no especificado. En relación a tío el antecedente de próstata es el antecedente más común, además de los canceres de pulmón, estomago, páncreas y colon; en menos proporción se presentaron el cáncer a la piel y un caso de cáncer que no se identificó su órgano primario. La categoría prima, el carcinoma de mama es el de mayor presencia, otros canceres presentes en esta categoría, pero de menor frecuencia son las leucemias, carcinomas de ovario, útero y un cáncer ginecológico no especificado. Finalmente, para los antecedentes de cáncer en primo, solo se presentaron en 3 casos, un caso de cáncer que no se identificó su órgano primario, un caso de carcinoma de estómago y un caso de carcinoma de mama, siendo este es el único caso de CM en varón como antecedente.

8.4 Descripción de las características patológicas

Tabla 11.- Datos patológicos

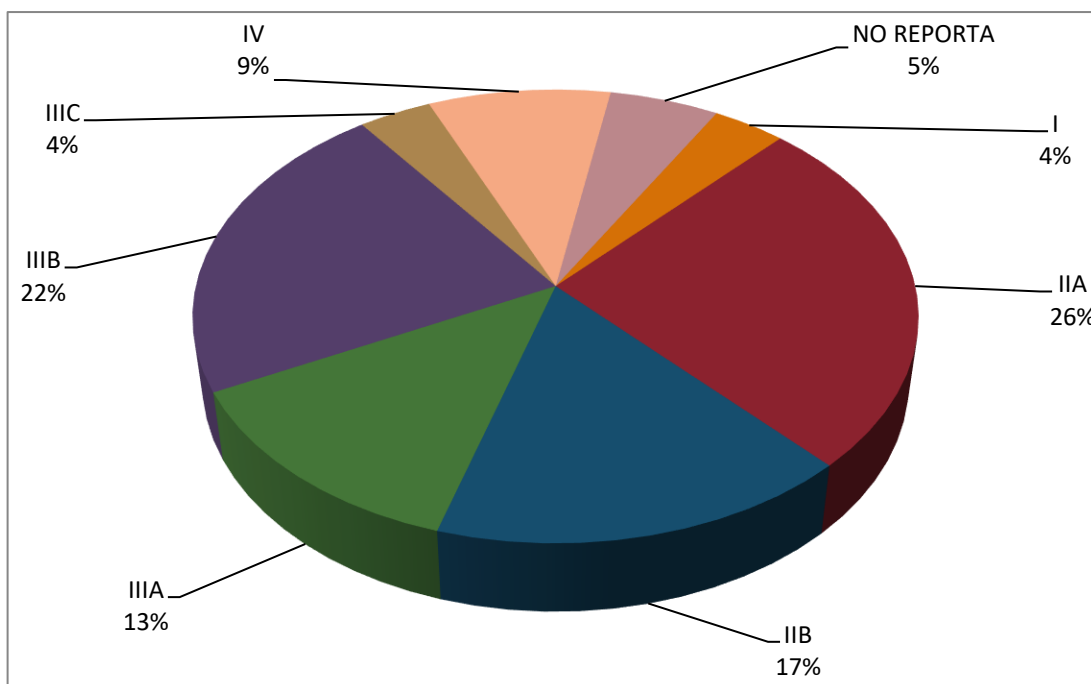
DATOS PATOLOGICOS		
BILATERALIDAD		
Si	3	5.88%
No	48	94.12%
ESTADIO CLINICO		
I	2	3.70%
II	23	42.59%
III	21	38.89%
IV	5	9.26%
NO REPORTA	3	5.56%
TIPO HISTOLOGICO		
NOS/NST	50	92.59%
Mixto (Lobulillar y NOS/NST)	1	1.85%
Mucinoso	1	1.85%
No reporta	2	3.70%
GRADO DE DIFERENCIACION		
Bajo	2	3.70%
Intermedio	20	37.04%
Alto	30	55.56%
No reporta	2	3.70%
RECEPTORES DE ESTROGENO		
Positivos	36	66.67%
Negativos	18	33.33%
RECEPTORES DE PROGESTERONA		
Positivos	31	57.41%
Negativos	23	42.59%
HER-2		
Positivos	16	29.63%
Negativos	38	70.37%
KI-67		
No evaluable	1	1.85%
0-20%	12	22.22%
>20%	29	53.70%
No reporta	12	22.22%
SUBTIPOS DE CM		
Luminal A	12	22.22%
Luminal B	25	46.30%
Basal-Like	12	22.22%
HER2-Like	5	9.26%

a) Lateralidad

De la población total, 3 pacientes (5.88%) son portadoras de dos tipos distintos de CM en cada una de estas, en el caso de una de estas pacientes presenta una tumoración mixta en una de las mamas. Los 3 casos de bilateralidad son metacrónicos o no simultáneos. Las 48 pacientes (94.12%) restantes poseen solo una neoplasia de mama, de estos 24 casos presentaron la neoplasia en la mama izquierda y 24 en la mama derecha.

b) Estadío clínico

La variable estadío clínico se representa en la Grafica 13; en el caso del grupo de estadío I solo se presentaron casos pertenecientes al sub grupo IA, este subgrupo se caracteriza por ser de tumores pequeños, invasivos, y que aún no se han diseminado a los ganglios. Para el caso de las pacientes que no reportan estadíos clínicos se debe a que llegaron al INEN con tratamiento previo en otra institución, por lo que su clasificación TNM no se pudo obtener.



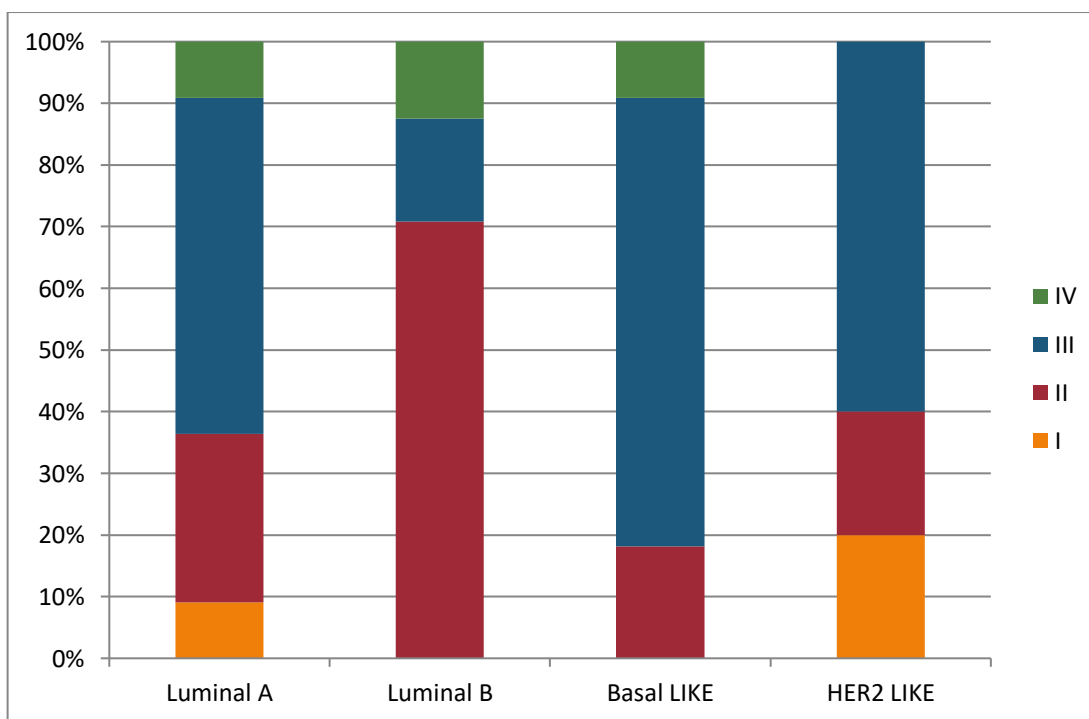
Grafica 11-. Estadío clínico del cáncer de mama

c) Tipo Histológico

El tipo histológico NOS/NST, también llamado ductal, fue el tipo predominante en la población solo registro un caso de carcinoma mixto y un carcinoma mucinoso. En el caso del carcinoma mixto se presentó en un caso de bilateralidad, este carcinoma se ubica en la mama izquierda, está compuesto de los carcinoma lobulillar y carcinoma NOS/NST, principalmente del primer componente y posee el estadio clínico IIA. Para el caso del carcinoma mucinoso, se ubica en la mama izquierda y posee el estadio I.

d) Subtipos de cáncer de mama y estadio clínico

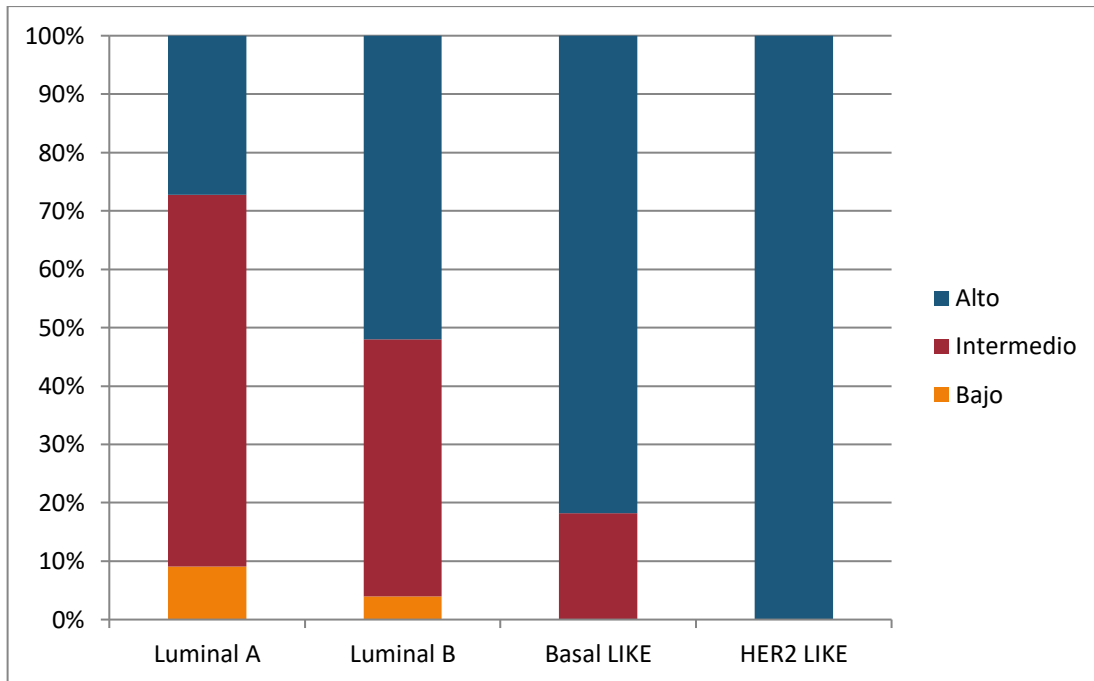
El subtipo luminal A presento un predominio de 64% de casos con dicho diagnostico en los estadios III-IV; el subtipo luminal B en cambio tuvo mayor porcentaje en el estadio II con 71%; el subtipo basal LIKE fue predominantemente de los estadios II-IV con 82% y finalmente el HER2 LIKE presento un mayor número de casos en el estadio III con 60%.



Gráfica 12-. Subtipos de cáncer de mama y estadio clínico

e) Subtipos de cáncer de mama y grado de diferenciación

El subtipo luminal A posee prioritariamente el grado de diferenciación bajos, estas dos características se asocian a un mejor pronóstico, en el caso de los subtipos Basal-LIKE y HER2-LIKE se relacionan a grados de diferenciación alto esto es característico de un mal pronóstico.



Grafica 13-. Subtipos de cáncer de mama y grado de diferenciación

f) Receptores hormonales

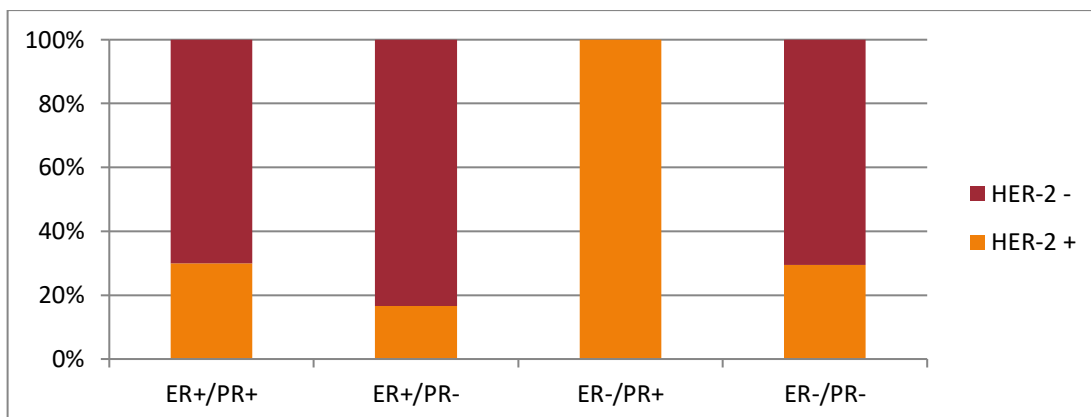
La relación entre los receptores de estrógeno y de progesterona se puede apreciar en la *Tabla 12*.

Tabla 12.- Receptores hormonales

RECEPTORES	ER+	ER-
PR+	30 (55.56%)	1 (1.85%)
PR-	6 (11.11%)	17 (31.48%)

g) Receptores hormonales y HER-2

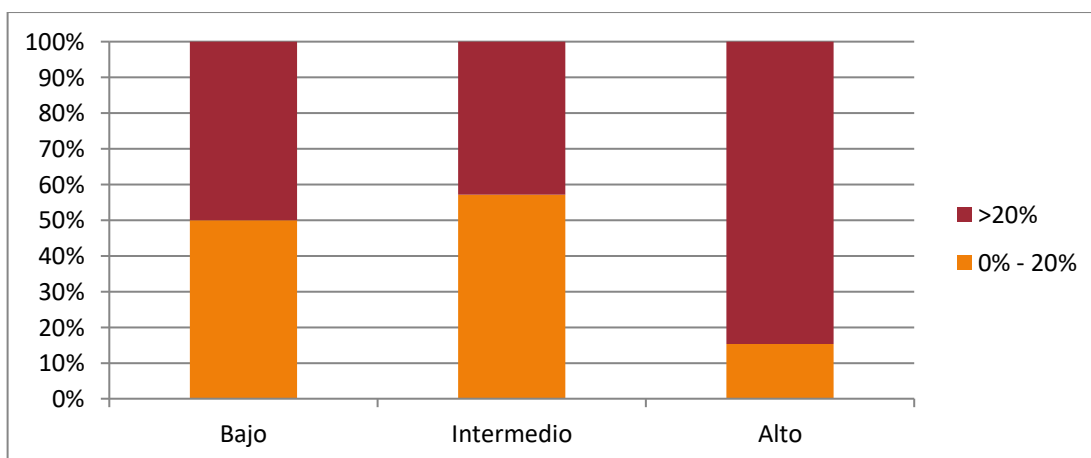
En el caso de los receptores hormonales con el HER2 solo se presentó un caso de ER-/PR+ con HER2+, 9 casos poseen los tres marcadores positivos, esto da mejores alternativas de tratamiento, pero 12 casos poseen los tres marcadores negativos siendo esto un pronóstico desfavorable en relación a la respuesta a tratamientos.



Gráfica 14-. Receptores hormonales y HER-2

h) KI-67 y grado de diferenciación

El KI-67 junto con el grado de diferenciación dan información de cuan agresivo en el CM de una paciente, 22 de los casos con un grado de diferenciación alto poseen un Ki-67 mayor al 20% esto quiere decir que el carcinoma se divide rápidamente; solo una paciente posee un bajo KI-67 y un bajo grado de diferenciación.



Gráfica 15-. KI-67 y grado de diferenciación

VIII. DISCUSSION

En el presente estudio se describió las características epidemiológicas, clínicas y patológicas de una población de 51 pacientes con CM hereditario.

En relación a la edad diagnóstica en pacientes, el promedio encontrado en el estudio (38.7 años) fue menor al de otros trabajos, *Abugattas et al.*(44) obtuvieron como promedio de edad diagnóstica en las pacientes con CM hereditario en el Perú de 49 años, de igual forma similar *Orozco et al.*(4) presentaron un resultado de 47 años como promedio de edad diagnóstica pero en pacientes mexicanas, el resultado reportado por *García et al.*(5) en pacientes costarricenses es el promedio de mayor valor con 53 años; en estudios fuera de Latinoamérica, *Torres* presenta como resultado 47 años promedio en pacientes españolas con CM hereditario; *Karakuş et al.*(45) dan como promedio de edad diagnóstica 40.08 años para pacientes turcas con CM hereditario; por lo tanto una edad cerca a los 40 años sería característico en pacientes con CM hereditario.

Hasta ahora los estudios realizados en Perú como el de *Abugattas et al.*(44) y el realizado en el presente estudio, identifican a Lima como el departamento con la mayor afluencia de casos con CM hereditario; esto puede deberse al gran número de población que posee Lima, así como el fácil acceso a los sistemas de salud que posee el departamento de Lima.

El consumo de alcohol o tabaco no ha demostrado una influencia en la aparición temprana del CM hereditario. *García et al.*(5) indicaron que el 72.2% de toda su población no consumió alcohol. Además, *Kim et al.*(10) en su estudio de relación de consumo de alcohol con el aumento de probabilidades de desarrollo de CM en pacientes jóvenes con antecedentes de CM, concluyeron que el riesgo general de consumo de alcohol con el riesgo de CM no presenta una asociación significativa. *Cybulski et al.*(46) también concluyeron que el consumo de alcohol no aumenta el riesgo de padecer CM en pacientes con mutaciones en los genes BRCA1/2. De similar forma ocurre con el consumo de tabaco. *García et al.* (5) reportan que el 75.7% no poseen antecedentes de tabaquismo y *Ko et al.*(9) mencionan que no hay diferencias entre el riesgo de contraer CM entre una paciente con mutaciones con predisposición al CM; pero que si existe un riesgo moderado de CM u ovario.

Puede existir relación entre la ocupación y la aparición temprana del CM, *Kruk et al.*(47) mencionan que trabajos con alta actividad física reducen el riesgo de padecer CM, en la población analizada la mayoría de ocupaciones que poseían requerían de actividad física baja o media como administradoras, contadoras, diseñadoras, estudiantes o comerciantes pocos casos mencionaron trabajos que requieren de alta actividad física como lo es el caso de la ayudante de molino, otra característica que se relaciona a las ocupaciones es descrita por *Engel et al.*(21) en la que menciona que las exposiciones a sustancias cancerígenas en ambientes laborales aumentan el riesgo de CM, parte de la población de estudio trabajo en fábricas o viven cerca de centros de producción o de actividad agrícola aumentando así el riesgo de CM.

La relación en tener una menarquía temprana con la menarquía tardía no parece tener influencia en la aparición temprana del CM hereditario; resultado similar presentan *Orozco et al.*(4) cuando describen que de sus pacientes con CM hereditario 52% tuvieron menarquía antes de los 13 años y 48% de 13 años o más, siendo estos resultados sin significancia estadística en relación a la menarquía con el CM hereditario. En el estudio de *Kotsopoulos et al.*(48) mencionan que las pacientes con cáncer mutaciones en los genes de susceptibilidad al CM hereditario no parecen influir con la edad de la menarquía, pero aquellas pacientes que tengan mutaciones en el gen BRCA 1 presentaban una asociación inversa entre la edad de menarquía y el riesgo de CM.

La menopausia en los casos presentes fue a causa del tratamiento con quimioterapéuticos o por una ooforectomía; *Jégu et al.*(49) hacen mención que las pacientes con CM hereditarias presentan mayor susceptibilidad a desarrollar amenorrea a causa de un tratamiento quimioterapéutico; en el estudio de *Michelsen et al.*(50) relacionan a la menopausia con el desarrollo de síndromes metabólicos, en los resultados obtenidos los 7 pacientes que aún siguen menstruando poseen los IMC de normopeso y una de ellas es el único caso de delgadez, en cambio las pacientes menopáusicas poseen los IMC de sobrepeso y todos los casos de obesidad, sugiriendo de que existe una relación entre la menopausia y el IMC. El IMC también es descrito por *Orozco et al.*(4) en la que obtuvo como promedio un

valor de 28.6 para el IMC y relaciona al sobrepeso y a la obesidad como características de las personas con diagnóstico de CM y siendo más evidente en las postmenopáusicas. Como hace mención *Arthur et al.(51)* el IMC posee una asociación inversa a la actividad física, siendo la obesidad asociada a un mayor riesgo de CM.

Gran parte de la población estuvo embarazada (84.31%), con un edad de embarazo promedio cerca a los 20 años (22.5 años) y la mayoría de pacientes tuvo tiempo de dar de lactar por más de 12 meses (53.49%), pero aun con todos estos factores de protección al CM desarrollaron dicha neoplasia antes de los 40 años (38.7 años promedio); para *Jégu et al.(49)* tanto el embarazo como la lactancia en mujeres con predisposición genética al CM no tienen un efecto protector a dicha neoplasia, tampoco disminuye el riesgo. Resultados similares fueron encontrados en otros estudios; *García et al.(5)*; edad promedio del primer embarazo de 22.98 años y 90.4% dieron de lactar, concluyen que el embarazo temprano no proporciona protección al CM hereditario; *Özsoy et al.(52)* compara a las pacientes con CM hereditario con paciente con CM no hereditario; las edades promedio del primer embarazo fueron de 21 años y 20 años respectivamente, además se evaluó la lactancia en estos grupos 87.2% de las pacientes con CM hereditario dieron de lactar y 89.9% de las pacientes que poseen diagnósticos de CM no hereditario dieron de lactar; de igual manera concluyen que el embarazo y la lactancia no poseen relación con la aparición del CM; finalmente, *Kotsopoulos et al.(53)* tampoco encuentran una asociación significativa entre el embarazo y las mutaciones que generan el CM hereditario, pero en el caso de la lactancia *Kotsopoulos et al.(54)* mencionan que solo presenta un efecto protector en pacientes con mutaciones en el gen BRCA1. Sin embargo, *Jernström et al.(55)* mencionan que un embarazo temprano no confiere protección a las pacientes con CM hereditario, sino que aumenta el riesgo de adquirir CM a los 40 años en comparación con las pacientes que nunca estuvieron embarazadas y que cada embarazo se asocia a un incremento del riesgo de padecer esta neoplasia.

Los casos de uso de anticonceptivos, 54.90% del total del grupo muestreado, no presentan características distintivas con los casos que no usaron anticonceptivos;

esto concuerda con los resultados de otros estudios; *Bonilla et al.(56)* comparan a las pacientes con CM hereditario con pacientes con CM no hereditario, en relación con el uso de anticonceptivos orales no presentan una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos; de igual manera *Torres(8)* realiza la misma comparación entre estos dos grupos en pacientes españolas sin encontrar diferencias en esta característica; *Toss et al.(57)* mencionan que el uso de anticonceptivos orales combinados no aumentaron el riesgo de CM hereditario en pacientes italianas; y *Özsoy et al.(52)* reporta que ni el uso de anticonceptivos orales ni las terapias de remplazo hormonal presentan una asociación con el CM hereditario en pacientes de origen turco; aunque un estudio realizado por *Kotsopoulos et al.(58)* presentan resultados distintos en relación a las pacientes con mutaciones en BRCA1, ya que para estos casos el riesgo de CM aumenta si se consume anticonceptivos orales antes de los 25 años.

En relación a los antecedentes familiares de cáncer, se presentan resultados similares a los reportados por *Torres(8)* en relación a los parientes más frecuentes con CM en las que menciona a las madres, abuelas, tías y hermanas; en el presente estudio se determinó que los parientes mayormente mencionados como antecedentes de cáncer son tía, prima , hermana y madre; además de que se encontró un caso de CM en un antecedente masculino, primo. En el presente estudio se determinó que el CM es el antecedente de cáncer más frecuente seguido del cáncer de cérvix, este resultado difiere del presentado por *Orozco et al.(4)* en que menciona que el antecedente de cáncer más común es el cérvico-uterino siendo el CM el segundo antecedente importante, el dato que se tiene en común es el bajo porcentaje que presenta el cáncer de ovario, siendo esta neoplasia frecuentemente relacionada al CM hereditario por la literatura. En el estudio de *García et al.(5)* se menciona que poseer antecedentes familiares y ser portador de una mutación BRCA 1/2 no guardan una relación estadísticamente significativa; si bien estos genes tienen alta penetrancia familiar no hay que descartar otros genes que se relacionan al CM hereditario.

Los resultados de lateralidad obtenidos muestran un bajo porcentaje de casos bilaterales y la misma cantidad de casos diagnosticados en la mama derecha e

izquierda. En el trabajo realizado por *Karakuş et al.*(45) se hace mención de la bilateralidad en donde obtiene un porcentaje de 4% de casos con bilateralidad; similar a los obtenidos en el presente estudio (5.88%), pero obtiene un leve predominio de diagnóstico en la mama izquierda sobre la mama derecha; este dato también lo reporta *Torres*(8) donde la mama izquierda presentó un mayor porcentaje que la mama derecha y la bilateralidad está presente solo en el 9.4% de su población; en cambio el estudio de *Montes et al.*(59) realizado en Perú reportan un mayor número de casos reportados en la mama derecha que en la izquierda pero el porcentaje de casos de mama bilateral es mucho menor ya que solo representa el 0.7% de sus casos descritos.

Los estadios avanzados del CM (estadios II-IV) fueron ligeramente predominantes a los estadios tempranos de esta neoplasia (Estadios I-II) de en el presente estudio; caso contrario ocurre en el trabajo de *Montes et al.*(59), mencionan que los estadios tempranos de CM en su población fue mayoritario que los casos con estadios avanzados de CM, ellos hacen mención que esta es una diferencia entre los hospitales públicos y privados del Perú. En caso de *Karakuş et al.*(45) presentan resultados similares en relación a los estadios tempranos de cáncer presentados en las pacientes turcas, pero existe un predominio del estadio III. En el estudio de *Sisti et al.*(26) los estadios tempranos de CM en pacientes estadounidenses fue predominante, pero se hace mención de que el subtipo HER2 enriquecido (HER2 LIKE) es el más frecuente en presentar estadios avanzados de CM, resultado que también fue característico de la población evaluada en el presente estudio.

El tipo histológico de NOS/NST o Ductal infiltrante es el tipo histológico predominante, presentándose solo un caso de lobulillar mixto y un caso de mucinoso; estos resultados concuerdan con los obtenidos por *Marcus et al.*(61) donde solo presentan casos de carcinoma ductal y carcinoma lobulillar; igualmente *Karakuş et al.*(45) mencionan que su población fue predominantemente ductal además reportarse casos de carcinoma lobulillar. Si bien *Marcus et al.*(60) presentan al carcinoma ductal como el grupo mayoritario, los carcinomas medulares tiene mayor frecuencia que los lobulillares, pero de este grupo el lobulillar mixto es el más común, además en el caso de casos de carcinoma mucinoso en las pacientes

con CM hereditario con mutaciones BRCA no presentaron este tipo histológico y solo se presentó un caso de carcinoma medular en paciente con CM hereditario no relacionado a los genes BRCA.

En los resultados de grado de diferenciación del presente estudio concuerdan con los resultados presentados por *Montes et al.*(59) donde el grado III (alto o pobremente diferenciado) es el predominante en las pacientes jóvenes con cáncer; *Marcus et al.*(60) al estudiar su casos como hereditarios relacionados a los genes BRCA y casos no relacionados a estos genes; el primer grupo está más relacionado a al grado III y el segundo grupo al grado II (intermedio o moderadamente diferenciado), uniendo ambos grupos el CM hereditario estaría relacionado al grado III de diferenciación.

Los resultados de los receptores hormonales de estrógeno y progesterona concuerdan con los reportados por *Karakuş et al.*(45) los receptores de estrógenos positivos representa el 58.3% de sus casos mientras que los de progesterona positivos son el 55.6%, semejantes al 66.67% de casos de receptores de estrógenos positivos y 57.41% de receptores de progesterona positivos; el resultado positividad de receptores hormonales difiere con los reportados por *Torres*(8) ya que solo representan el 41.7% de sus casos de CM hereditario en contraste con el 68.52% de los casos con resultados positivos en la evaluación de los receptores hormonales de las pacientes muestreadas en el presente trabajo.

Los resultados de HER-2 del presente estudio son predominantemente negativos en concordancia con la literatura; los resultados presentados por *Torres*(8) en cambio no muestra una diferencia significativa entre los carcinomas hereditarios de mama con los no hereditarios obteniendo positividad en solo 8.3% de sus casos.

El KI-67 diagnosticado a estas pacientes fue en su mayoría de un alto índice de proliferación, estos resultados concuerdan con los de *Torres*(8) donde teniendo un punto de corte de 20%, el mismo que en el presente estudio según la AJCC (American Joint Committee on Cancer), existe un 75% casos con KI-67 positivo en pacientes con CM hereditario frente a un 36.3% de casos positivos a este biomarcador en pacientes con CM hereditario, por tanto, los casos de CM hereditario se caracterizan por poseer un elevado KI-67.

IX. CONCLUSIONES

- ❖ Se determinó que las características epidemiológicas de las pacientes diagnosticadas con CM hereditario atendidas en el INEN provenían principalmente del departamento de Lima, eran casadas, su nivel de escolaridad principal fue nivel secundario y se identifican con el grupo étnico de mestizo. La ocupación que comúnmente desarrollaban las pacientes diagnosticadas con CM hereditario atendidas en el INEN fue de comerciante, pero luego de su diagnóstico cambió el predominio a ama de casa; además de que estas pacientes no tienden a consumir alcohol o tabaco.
- ❖ Se determinó que las características clínicas de las pacientes diagnosticadas con CM hereditario atendidas en el INEN fueron que tienen su menarquía a la edad promedio de 13.2 años, tienden a la menopausia a la edad promedio de 40.0 años, su primer embarazo se da a una edad promedio de 22.5 años, teniendo más de 3 embarazos y dando de lactar en un promedio mayor a los 12 meses; la mayoría consumió anticonceptivos, teniendo preferencia por las inyecciones.
- ❖ Se determinó que las características patológicas descritas en el diagnóstico patológico de estas pacientes es principalmente de carcinoma mamario tipo NOS, en el estadio III con un grado de diferenciación alto, receptores hormonales positivos, HER-2 negativo, un KI-67 de alto porcentaje y del subtipo luminal B.

X. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios para ampliar el tiempo de recolección de datos para la obtención de una mayor cantidad de muestras a evaluar e identificar las mutaciones presentes con mayor frecuencia en los genes de predisposición al CM hereditario en las pacientes peruanas.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Board CNE. "*Cáncer de mama - Introducción*": American Society of Clinical Oncology (ASCO) - Cancer.Net; 2017 [cited 2018]. Available from: Cancer.net.
2. Winder, Chris, and Neill H. Stacey, eds. "*Occupational toxicology*". CRC press, 2004.
3. Gutiérrez-Aguado, Alfonso. "*Costo utilidad de intervenciones preventivas para cáncer de mama en el Perú.*" Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia 58.4 (2012): 253-261.
4. Orozco Quiyono M, Cano Colín S, Gorráez de la Mora MT, Chima Galán MdC, Saavedra Lladó D. "*Características epidemiológicas del cáncer de mama y ovario hereditario y del cáncer de mama esporádico en una muestra de la población del ISSSTE*". Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. 2012;17(4).
5. García-Jiménez L, Gutiérrez-Espeleta G, Narod SA. "*Epidemiología descriptiva y genética molecular del cáncer de mama hereditario en Costa Rica*". Revista de Biología Tropical. 2012;60(4).
6. Alvarenga M, Cotta AC, Dufloth RM, Schmitt FCdL. "*Contribuição do patologista cirúrgico para o diagnóstico das síndromes do câncer hereditário e avaliação dos tratamentos cirúrgicos profiláticos.*" Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2003.
7. Llorc G, Peris M, Blanco I. "*Cáncer de mama y ovario hereditario: prevención primaria y secundaria en mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA1 y BRCA2.*" Medicina clínica. 2007;128(12):468-76.
8. Torres MEC. "*Cáncer de mama hereditario, familiar y esporádico: perfil genético, clínico, histológico e inmunohistoquímico*": Universidade de Santiago de Compostela; 2001.
9. Ko KP, Kim SJ, Huzarski T, Gronwald J, Lubinski J, Lynch HT, et al. "*The association between smoking and cancer incidence in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.*" International journal of cancer. 2018;142(11):2263-72.

10. Kim HJ, Jung S, Eliassen AH, Chen WY, Willett WC, Cho E. "Alcohol consumption and breast cancer risk in younger women according to family history of breast cancer and folate intake." *American journal of epidemiology*. 2017;186(5):524-31.
11. Sullcahuamán-Allende Y, Arias-Velásquez A. "Cáncer de mama y ovario hereditario". *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2008;54(3).
12. Barbosa AMM, Ferraz EB, Hott GO, Geraldo J, Gomes E, De Paulabonfá L, et al. "Cáncer de mama, um levantamento epidemiológico dos anos de 2008 a 2013." 2017.
13. Lee CI, Lehman CD, Bassett LW. "Breast Imaging". Oxford University Press; 2018.
14. American Cancer Society. "What Is Breast Cancer?" 2019. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>
15. IARC. "Cancer today" 2020 [cited 2021]. Available from: gco.iarc.fr.
16. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud. "ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DEL CÁNCER EN EL PERÚ 2018." Consultado el 02 mayo 2021. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwim0Ofk_LLwAhUJQTABHcsrAPMQFjACegQIAxAD&url=https%3A%2F%2Fwww.dge.gob.pe%2Fepipublic%2Fuploads%2Fasis%2Fasis_2020.pdf&usg=AOvVaw3ry44YHCEW2ppUBCIldqknm
17. Campos Costa da Fonseca MR, Munhoz Torres L, Traldi MC, Morais SS, Morais Mendes de Paula BJ. "Risco para câncer de mama e medidas preventivas entre mulheres de uma comunidade acadêmica." *Perspectivas Médicas*. 2017;28(2).
18. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. "Breast cancer: epidemiology and etiology." *Cell biochemistry and biophysics*. 2015;72(2):333-8.
19. McGuire A, Brown JA, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. "Effects of age on the detection and management of breast cancer." *Cancers*. 2015;7(2):908-29.
20. Engel CL, Rasanayagam MS, Gray JM, Rizzo J. "Work and Breast Cancer: Recommendations to Address Research Needs." *NEW SOLUTIONS: A Journal of Environmental and Occupational Health Policy*. 2018;28(1):79-95.

21. Engel CL, Sharima Rasanayagam M, Gray JM, Rizzo J. "Work and Female Breast Cancer: The State of the Evidence, 2002–2017." *NEW SOLUTIONS: A Journal of Environmental and Occupational Health Policy*. 2018;28(1):55-78.
22. James F, Wootton S, Jackson A, Wiseman M, Copson E, Cutress R. "Obesity in breast cancer—what is the risk factor?" *European journal of cancer*. 2015;51(6):705-20.
23. Pinheiro AB, Barreto-Neto NJS, Rio JA, Crusoé NSDR, Pinto RMdO, Santos ÍO, et al. "Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia." *Rev bras mastologia*. 2014;24(3):76-81.
24. Newman L. "Breast Cancer, An Issue of Surgical Oncology Clinics of North America": Elsevier Health Sciences; 2014.
25. Pan H, He Z, Ling L, Ding Q, Chen L, Zha X, et al. "Reproductive factors and breast cancer risk among BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: results from ten studies." *Cancer epidemiology*. 2014;38(1):1-8.
26. Sisti JS, Collins LC, Beck AH, Tamimi RM, Rosner BA, Eliassen AH. "Reproductive risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer: Results from the nurses' health studies." *International journal of cancer*. 2016;138(10):2346-56.
27. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. "Breast cancer risk factors. Przegląd menopauzalny= Menopause review". 2015;14(3):196.
28. Cancer CGoHFIB. "Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies". *The lancet oncology*. 2012;13(11):1141-51.
29. Wright LB, Schoemaker MJ, Jones ME, Ashworth A, Swerdlow AJ. "Breast cancer risk in relation to history of preeclampsia and hyperemesis gravidarum: Prospective analysis in the Generations Study". *International journal of cancer*. 2018.
30. Muenst S, Mechera R, Däster S, Piscuoglio S, Ng CK, Meier-Abt F, et al. "Pregnancy at early age is associated with a reduction of progesterone-

- responsive cells and epithelial Wnt signaling in human breast tissue*". *Oncotarget*. 2017;8(14):22353.
31. Anstey EH, Shoemaker ML, Barrera CM, O'Neil ME, Verma AB, Holman DM. "*Breastfeeding and breast cancer risk reduction: implications for black mothers*". *American journal of preventive medicine*. 2017;53(3):S40-S6.
 32. Adami H-O, Hunter DJ, Trichopoulos D. "*Textbook of cancer epidemiology*": Oxford University Press, USA; 2008.
 33. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. "*Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort*". *Breast Cancer Research*. 2017;19(1):118.
 34. Ekwueme DU, Allaire BT, Parish WJ, Thomas CC, Poehler D, Guy Jr GP, et al. "*Estimation of breast cancer incident cases and medical care costs attributable to alcohol consumption among insured women aged < 45 years in the US*." *American journal of preventive medicine*. 2017;53(3):S47-S54.
 35. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. "*AJCC Cancer Staging Manual: Springer International Publishing*"; 2018.
 36. Pathology JH. "*Types of Breast Cancer 2018*" [cited 2018]. Available from: pathology.jhu.edu.
 37. Calvo JP, Albanell J, Rojo F, Ciruelos E, Aranda-López I, Cortés J, et al. "*Consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de Oncología Médica sobre biomarcadores en cáncer de mama*". *Revista Española de Patología*. 2018;51(2):97-109.
 38. Outlines P. "*Ki67 2018*". Available from: <http://www.pathologyoutlines.com>.
 39. Li Y, Arellano AR, Bare LA, Bender RA, Strom CM, Devlin JJ. "*A multigene test could cost-effectively help extend life expectancy for women at risk of hereditary breast cancer*". *Value in Health*. 2017;20(4):547-55.
 40. Chappuis PO, Nethercot V, Foulkes WD, editors. "*Clinico-pathological characteristics of BRCA1-and BRCA2-related breast cancer*". *Seminars in surgical oncology*; 2000: Wiley Online Library.
 41. Barke LD, Freivogel ME. "*Breast Cancer Risk Assessment Models and High-Risk Screening. Radiologic clinics of North America*". 2017;55(3):457-74.

42. Lax S. "*Familiäres Mamma-und Ovariakarzinom Hereditary breast and ovarian cancer*". *Der Pathologe*. 2017;38(3):149-55.
43. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrris A. "*Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes*". *Cancer treatment reviews*. 2015;41(1):1-8.
44. Abugattas J, Llacuachaqui M, Allende YS, Velásquez AA, Velarde R, Cotrina J, et al. "*Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Peru*". *Clinical genetics*. 2015;88(4):371-5.
45. Karakuş N, Kara N, Yigit S, Okan İ. "*MEME KANSERLİ HASTALARDA BRCA1 VE BRCA2 GEN MUTASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ*". *Cumhuriyet Medical Journal*. 2017;39(1):374-9.
46. Cybulski C, Lubinski J, Huzarski T, Lynch HT, Randall SA, Neuhausen SL, et al. "*Prospective evaluation of alcohol consumption and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*". *Breast cancer research and treatment*. 2015;151(2):435-41.
47. Kruk J, Aboul-Enein HY. "*Occupational physical activity and the risk of breast cancer. Cancer detection and prevention*". 2003;27(3):187-92.
48. Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Neuhausen SL, Ghadirian P, Isaacs C, et al. "*Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*". *Cancer Causes & Control*. 2005;16(6):667-74.
49. Jégu M, Der AS, Morcel K, Abadie C, Fritel X, Levêque J. "*Cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations constitutionnelles délétères BRCA1&2 et reproduction: revue de la littérature*". *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2015;44(1):10-7.
50. Michelsen TM, Pripp AH, Tonstad S, Tropé CG, Dørum A. "*Metabolic syndrome after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at high risk for hereditary breast ovarian cancer: a controlled observational study*". *European Journal of Cancer*. 2009;45(1):82-9.
51. Arthur R, Wassertheil-Smoller S, Manson JE, Luo J, Snetselaar L, Hastert T, et al. "*The combined association of modifiable risk factors with breast cancer risk in the Women's Health Initiative*". *Cancer Prevention Research*. 2018:canprevres.0347.2017.

52. Ozsoy A, Barça N, Dolek BA, Aktaş H, Elverici E, Araz L, et al. "*The Relationship Between Breast Cancer and Risk Factors: A Single-Center Study*". European journal of breast health. 2017;13(3):145.
53. Kotsopoulos J, Gronwald J, Lynch HT, Eisen A, Neuhausen SL, Tung N, et al. "*Age at first full-term birth and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*". Breast cancer research and treatment. 2018:1-6.
54. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lynch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD, et al. "*Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*". Breast Cancer Research. 2012;14(2):R42.
55. Jernström H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch H, Weber B, Garber J, et al. "*Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2*". The Lancet. 1999;354(9193):1846-50.
56. Bonilla C, Bertoni B, Hidalgo PC, Artagaveytia N, Ackermann E, Barreto I, et al. "*Breast cancer risk and genetic ancestry: a case-control study in Uruguay*". BMC women's health. 2015;15(1):11.
57. Toss A, Grandi G, Cagnacci A, Marcheselli L, Pavesi S, De Matteis E, et al. "*The impact of reproductive life on breast cancer risk in women with family history or BRCA mutation*". Oncotarget. 2017;8(6):9144.
58. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng C, et al. "*Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers*". Breast cancer research and treatment. 2014;143(3):579-86.
59. Montes S, Murga J, Rau C, Flores CJ, Castillo M, Ponce J, et al. "*Características clínicas y patológicas según subtipos moleculares del cáncer de mama en mujeres ≤ 45 años en Oncosalud en el periodo 2010 a 2013*". Καρκίνοσ Carcinosis.55.
60. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, et al. "*Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage*". Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1996;77(4):697-709.

Anexos

Anexo I

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RECOLECCION DE DATOS CLÍNICOS CON FINES DE INVESTIGACIÓN

Le invitamos a participar en una investigación sobre el estudio epidemiológico clínico y patológico del CM. El estudio ha sido aprobado por el Comité Corporativo de Ética en INEN.

Antes de decidir si desea participar en este estudio, es importante que entienda por qué es necesaria esta investigación, lo que va a implicar su participación, cómo se va a utilizar su información y sus posibles beneficios, riesgos y molestias. Por favor, tómese el tiempo necesario para leer atentamente la información proporcionada a continuación

¿Cuál es el objetivo del estudio?

En este estudio se pretende determinar las características epidemiológicas, clínicas y patológicas de pacientes con CM hereditario.

Participación voluntaria y retirada del estudio

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos y esto NO tendrá ninguna repercusión en la atención médica que recibe en la Institución para ello podrá comunicarse con la Investigadora Principal del Proyecto: (datos de contacto IP).

¿Quién puede participar?

Si acepta participar usted va a formar parte de un estudio en el que se incluirán a individuos que cumplen los criterios clínicos de CM hereditario.

¿En qué consiste este estudio?

Si usted está de acuerdo en participar en este estudio

1. Se le solicitará responder una encuesta relacionada con el estilo de vida: i) información general, historial de consumo de tabaco y de alcohol, factores reproductivos generales ii) examen físico (peso, altura)
2. Acceso a los registros médicos.

Durante el transcurso del estudio los miembros del equipo investigador necesitan poder acceder a su historia clínica para consultar sus informes de patología, estudios de imágenes radiológicas, tratamiento y los resultados de sus análisis de sangre que hayan sido solicitados por sus médicos tratantes con el fin de tener información actualizada de su estado de salud.

Beneficios adicionales derivados de su participación en el estudio

Este estudio tiene para usted el(los) siguiente(s) beneficio(s) adicionales(s):

1. Permitirá conocer de acuerdo a los hallazgos si existen factores pronósticos de su (la) enfermedad
2. Conocer su estado de su salud (su familiar) y recibir recomendaciones médicas generales para el manejo de su enfermedad.

Manejo de resultados:

Los resultados de los estudios le serán revelados cuando representen una ayuda diagnóstica para la entidad objeto de este estudio; estos resultados le serán entregados durante consulta clínica. Los resultados le serán explicados al Familiar y/o paciente por el Dr. Carlos Arturo Castañeda Altamirano

Protección de datos personales y confidencialidad

Los datos recolectados para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico en el estudio y/o los colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Los investigadores le garantizamos que su identidad no trascenderá al equipo clínico. Todos los datos que se obtengan de su participación en el estudio serán almacenados con un código y en un lugar seguro, de acceso restringido cumpliendo la legislación que regula la protección de datos personales y confidencialidad

Preguntas

Llegado este momento le damos la oportunidad de que, si no lo ha hecho antes, haga las preguntas que considere oportunas. El equipo investigador le responderá lo mejor que le sea posible.

Certificación del consentimiento informado

He leído la explicación sobre el estudio y tuve la oportunidad de debatir y aclarar mis dudas. Al aceptar participar en este estudio, no renuncio a cualquier derecho que pueda haber en el acceso y la divulgación de mis datos. Estoy de acuerdo en participar en las partes del estudio que están marcadas "SI" y me niego a participar en las partes del estudio que están marcadas "NO". He recibido una copia de este consentimiento.

	SI	NO
Acepto participar de forma voluntaria en el estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He leído y/o me han explicado la Hoja de Información al Paciente, comprendo los riesgos y los beneficios, que mi participación es voluntaria y que me puedo retirar o solicitar que retiren mis datos y/o muestras siempre que así lo desee.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comprendo que no recibiré un beneficio directo por mi participación en este estudio y que no recibiré ningún beneficio económico en el futuro en el caso en que se desarrolle un nuevo tratamiento o prueba diagnóstica.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doy mi consentimiento para que se puedan evaluar factores epidemiológicos mediante la aplicación de la encuesta de estilo de vida que incluye:		
1. Información general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Examen físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Comportamientos y hábitos de vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autorizo que la información clínica asociada se utilice para investigación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comprendo que la información del estudio será confidencial y que ninguna persona no autorizada tendrá acceso a los datos o a las muestras.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Deseo que se comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para mi salud o la de mi familia.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autorizo a que los resultados derivados de las investigaciones puedan ser publicados en congresos/revistas científicas/bases de datos, pero siempre de forma codificada, de manera que nunca, bajo ningún concepto, sea posible identificarme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autorizo a ser contactado en el caso que se necesite información adicional para el proyecto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sé cómo ponerme en contacto con los investigadores si lo necesito.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Para obtener información sobre el estudio puede comunicarse al número 992157220 y al correo electrónico ccastaneda@inen.sld.pe. Si tiene preguntas sobre sus derechos o los aspectos éticos relacionado a este estudio, usted puede llamar al Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, al teléfono 201-6500 anexo 3001; o enviar sus preguntas al correo electrónico: comité_etica@inen.sld.pe.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

AUTORIZACION PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

..... Nombre(s) y Apellido(s) del Participante Identificación
..... Dirección de residencia Fecha
..... Firma del participante	

..... Nombre(s) y Apellido(s) Testigo 1 Identificación
..... Parentesco Fecha
..... Firma del testigo	

..... Nombre(s) y Apellido(s) Testigo 2 Identificación
..... Parentesco Fecha
..... Firma del testigo	

Anexo II

Ficha de Datos

1. Número de identificación LA |_|_|_|_|
Número de participante

El número de identificación está compuesto de los códigos de LA, y el número de participante. Los números de participante son números consecutivos dentro de cada centro y no deben incluir el identificador de caso o control.

Instrucciones generales

Las columnas deben llenarse justificadas a la derecha (ejemplo: válido | 1 2 |; ejemplo no válido | 1 2 |).

Evite códigos de “no respuesta” o “desconocido”. Insista en obtener una respuesta, aunque sea aproximada.

Cuando se anota “especifique” anote su respuesta en la línea inferior.

El número de identificación debe ser usado en la Ficha de datos; y debe ser escrito junto con las iniciales del individuo en cada muestra.

Nombre:.....
.....

Dirección.....
.....
.....

Teléfono/os:
.....

Correo electrónico:
.....

Buenos días:

Mi nombre es _____ y, en primer lugar, quiero saludarle. Nos interesa aclarar si ciertas características y hábitos de hombres y mujeres se relacionan con ciertas enfermedades. Para esto, vamos a entrevistar muchos pacientes que vienen a este hospital.

Si está de acuerdo, le voy a hacer varias preguntas y las respuestas las anotaré en este formulario.

Quiero asegurarle que todo lo que se dice durante la entrevista es estrictamente confidencial y que la información obtenida de varios cientos de personas solamente se utilizará en informes científicos, sin presentar los nombres de los participantes.

Cualquier probable beneficio que se pueda obtener del estudio para el bienestar de la población, depende de la precisión de sus respuestas. Por eso, si Ud. no comprende alguna de las preguntas, no dude en consultarme.

En cualquier momento de la entrevista Ud. puede rechazar continuar o responder alguna pregunta.

Antes de comenzar, lo invito a que lea atentamente el formulario de aceptación y en caso este de acuerdo lo firme. Gustosamente le explicaré cualquier duda que se le presente. El hecho de firmar indica que Ud. acepta participar en este estudio. Acepte o no participar, los actos médicos relacionados con su enfermedad no sufrirán modificación.

¿Podemos empezar?

PARTE A – INFORMACIÓN GENERAL

A1 Fecha de la entrevista |__|__| - |__|__| - |__|__|
Día Mes Año

A2 Inicio de la entrevista |__|__| h |__|__| min.

A3 Fin de la entrevista |__|__| h |__|__| min.

A4 Sexo: (1) Masculino (2) Femenino |__|

A5 ¿Qué edad tiene Usted? |__|__|

A6 ¿Cuál es su fecha de nacimiento? |__|__| - |__|__| - |__|__|
Día Mes Año

A7 ¿En qué país nació?..... |__|__|

A8 ¿Hace cuánto que vive en (País)?..... |__|__| - |__|__|
Años meses

A9 ¿En qué ciudad nació?..... /__|__|__|

A10 ¿En qué pueblo o ciudad vive Usted? /__|__|__|__|

A11 ¿Por cuántos años ha vivido ahí? (Si es menos de un año codifique 00)..... |__|__|

A12 Si usted vive en ese lugar hace menos de un año, ¿Dónde vivía antes?
.....

A13 ¿Cuál es su situación conyugal? /__|
1. Casada/o 2. Unión consensual 3. Separada/o divorciada/o
4. Soltero/ a 5. Viuda/o

A14 ¿Fue Usted a la escuela? (1) Sí (2) NO[si 'no' pase a C1] |__|

A15 ¿Cuál es su grado de escolaridad?..... |__|
No sabe leer ni escribir
Primario
Secundario
Superior no universitario
Universitario
Post universitario

A16 ¿Cuál es su ocupación actual?.....

A17 ¿Cuál ha sido su ocupación por la mayor parte de su vida?..... /__|__|__|__|

A18 ¿Cuál es su grupo étnico? |__|
(1) Blanco / piel blanca (2) Negro/oscura
(3) Mestizo / mulato / moreno (4) Asiático / oriental
(5) Indígena (especificar-listado).....

A19 Alguna vez le diagnosticado un tumor/ cáncer en el pasado? |__|
(1) Sí (2) No (9) S/e o no sabe

A20 Si marco **SI**, ¿qué tipo de cáncer tuvo (sitio primario)? /__|__|__|__| - /__|
(ICDO-3)

A21 ¿Aproximadamente, cuando le diagnosticaron su anterior cáncer? |__|__| - |__|__|
Mes Año

PARTE B - CONSUMO DE BEBIDAS (ALCOHOL)

- B1** ¿Usted toma o ha tomado bebidas alcohólicas? |_|
(1) Si (2) Sólo en el pasado (3) No, nunca [*si 'No, nunca', va a E10*]
¿A qué edad comenzó a beber frecuentemente? |_|_|
- B2** ¿Cuántas veces por semana usted toma o ha tomado bebidas alcohólicas?
0-7 (0 significa ninguna en la mayoría de las semanas) |_|
- B3** ¿Cuántas veces por semana usted toma o tomaba bebidas alcohólicas antes del mediodía?
0-7 (0 significa ninguna en la mayoría de las semanas) |_|

Sólo para personas que consumen bebidas alcohólicas actualmente o que consumieron en el pasado

Normalmente, ¿cuánto bebe en una semana?

Nota: si el entrevistado responde un estimado (ejemplo de 2 a 3 botellas), usar la mayor cantidad (ejemplo: 3 botellas)

- B4** Bebidas blancas (>35°) (Vodka, whisky, Cachaça, Fernet, Tequila, Rom, Gin, Pisco)

medidas/ semana ó botellas/ semana

- B5** Aperitivos (15 – 35 °) (Aguardiente, Vermouth, Gancia, Tía María, Jerez. Oporto, Campari)

copas/ semana ó botellas/ semana

- B6** Vino

copas/ semana ó botellas/ semana

- B7** Cerveza

latas/ semana ó botellas/ semana

- B8** ¿Cuál fue la mayor cantidad de cachaca/alcohol que llegó a beber en un mismo día?

copas ó botellas

Si usted consumía alcohol sólo en el pasado:

- B9** ¿Hace cuántos años dejó de beber? |_|_|
- B10** ¿Usted dejó de beber porque estaba enfermo/a? (1) Si (2) No |_|

PARTE C - TABAQUISMO

- C1** Fuma Usted o ha fumado cigarrillos, cigarros / cigarritos o pipas diariamente por al menos un año?
No, nunca (2) Sólo en el pasado (3) Si, actualmente |__|
[si 'nunca' pase a C8]

Si fuma actualmente o lo ha hecho en el pasado:

- C2** Normalmente, ¿cuántos cigarrillos fuma o fumaba por día? |__|__|
¿A qué edad comenzó a fumar cigarrillos? (o sea, fumando la mayoría de los días) /__/_/
- C3** ¿Fuma o fumaba cigarros/cigarrillos?(1) Si (2) No |__|
- C4** ¿Cuántos cigarrillos/cigarros por día? |__|__|
- C5** ¿A qué edad comenzó a fumar cigarros/cigarritos? (es decir, fumando en la mayoría de los días) /__/_/

Solamente para ex fumadores

- C6** ¿A qué edad dejó de fumar? |__|__|
- C7** ¿Dejó de fumar porque estaba enfermo/a?.....1) Si (2) No |__|

PARTE D – FACTORES REPRODUCTIVOS

- D1** ¿Cuántos años cumplidos tenía cuando tuvo su primera regla o menstruación?..... |__|__|

- D2** ¿Ha tomado usted alguna vez anticonceptivos hormonales para no embarazarse o por otras razones (por ej. para regularizar su regla)?(1) Si (2) No |__|

[si 'no' pase a D4]

- D3** ¿Qué anticonceptivos hormonales ha usado? |__|
(1) Pastillas (2) Inyecciones
(3) Implantes (4) Parches
(5) DIU dispositivo intrauterino con progesterona
(6) Otro (especifique cual).....

- D4** ¿Usted ha estado embarazada?(1) Si (2) No |__|

[si 'no' pase a D8 o parte E]

- D65** ¿Qué edad tenía cuando quedo por primera vez embarazada? |__|

- D6** ¿Cuántos embarazos ha tenido (incluya los incluya a todas sus hijas e hijos nacidos vivos, ya sea que actualmente estén vivos o no, a los nacidos muertos y abortos) |__|

- D7** ¿Para todos los embarazos, Cuántos meses en promedio dio pecho? |__|

- D8** (si Aplica) Cuántos años cumplidos tenía cuando tuvo su última regla o menstruación?..... |__|__|

PARTE E –MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

- E1** Si Ud. recuerda, ¿puede decirme cuál era su peso 2 años atrás? |_|_|_|
Kg
- E2** ¿Cuál era su peso cuando usted tenía 20 años? |_|_|_|
Kg
- E3** ¿Cuál es su peso actual? (Examen realizado por médico o examinador) |_|_|_|
Kg
- E4** ¿Cuál es su altura? (Examen realizado por médico o examinador) |_|_|_| cm