



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**EFFECTIVIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE  
CÁNCER DE MAMA CON ACR-BIRADS C-D HOSPITAL  
NACIONAL SERGIO E. BERNALES 2018**

**PRESENTADA POR  
FERNANDO ISAAC LLAVE LAZARO**

**ASESORA  
ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD  
EN RADIOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ  
2019**



**Reconocimiento - No comercial**

**CC BY-NC**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**SECCION DE POSGRADO**

**EFFECTIVIDAD DE LA ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE  
CÁNCER DE MAMA CON ACR-BIRADS C-D HOSPITAL  
NACIONAL SERGIO E. BERNALES 2018**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA**

**PRESENTADO POR**

**FERNANDO LLAVE LAZARO**

**ASESOR**

**MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA, PERÚ**

**2019**

## ÍNDICE

<b>portada</b>	i
<b>índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	20
<b>CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES</b>	22
3.1 Formulación de la hipótesis	22
3.2 Variables y su operacionalización	23
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	26
4.1 Tipos y diseño	26
4.2 Diseño muestral	26
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	28
4.4 Procesamiento y análisis de datos	28
4.5 Aspectos Éticos	29
<b>CRONOGRAMA</b>	31
<b>PRESUPUESTO</b>	32
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	33
<b>ANEXOS</b>	1

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1. Descripción del problema

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres a nivel mundial; se estima que cada año, 1.7 millones de mujeres son diagnosticadas con esta neoplasia <sup>(1,2)</sup> y se ha observado que los países de bajos ingresos concentran aproximadamente el 60% de fallecimientos por esta enfermedad <sup>(1,3)</sup>. En América Latina, las tasas de mortalidad han mostrado un acelerado incremento durante los últimos 30 años <sup>(4,5)</sup>; con una distribución de carga de enfermedad predominantemente atribuida a los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) <sup>(4,6)</sup>. En el Perú, el cáncer de mama es la neoplasia más común en personas del sexo femenino; con 4088 casos nuevos entre 2010 a 2012 <sup>(7)</sup> y una incidencia ajustada por edad de 40.0 por cada 100 000 mujeres <sup>(8)</sup>.

Por ende, toda estrategia de prevención o detección temprana se vuelve una prioridad sanitaria para los sistemas de salud <sup>(9)</sup>. La detección del cáncer de mama se basa en diferentes métodos de estudio basados en imágenes desde la mamografía, ecografía, tomosíntesis y resonancia magnética. En este contexto, la mamografía es el examen más utilizado por su buen valor diagnóstico y su facilidad de acceso, debido a su bajo costo y poca complejidad en los insumos y máquinas necesarias para su realización <sup>(10)</sup>.

Sin embargo, este examen tiene limitaciones que pueden alterar la sensibilidad y especificidad de esta prueba; una de estas condiciones es la densidad mamaria <sup>(11)</sup>. Debido a la importancia de la caracterización de esta condición, el American College of Radiology ha creado una clasificación BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de densidad mamaria por mamografía. En esta clasificación, las categorías C y D incluyen a personas con densidad mamaria heterogénea y extrema, respectivamente <sup>(12)</sup>; y se estima que la proporción, que estas categorías representan en la población general, oscila entre el 31%-50% <sup>(12,13)</sup>.

Esta condición disminuye la sensibilidad del examen mamográfico de un 85.7% en pacientes con mamas con alta densidad de tejido graso a un 62.2% cuando hay presencia de mamas con tejido extremadamente denso <sup>(14,15)</sup>. En nuestro

país, esta población no está caracterizada ni recibe un trato diferenciado con respecto al diagnóstico temprano de cáncer de mama, por lo que no se han encontrado estadísticas con respecto a la clasificación de pacientes tamizadas por categorías de densidad mamaria.

El Hospital Nacional Sergio Bernales (HNSB) es un establecimiento de salud de categoría III-1, que pertenece al Ministerio de Salud. Se encuentra ubicado en el cono norte de la ciudad de Lima y representa uno de los establecimientos con mayor demanda de la zona <sup>[16]</sup>. De acuerdo a reportes institucionales, en el año 2017, se detectaron 242 casos de cáncer de mama, por lo que esta patología permanece como una de las cinco primeras causas de mortalidad en mujeres <sup>[17]</sup>. Adicionalmente, el Plan Nacional de Prevención y Control de Cáncer de Mama incluye al HNSB como un establecimiento con capacidad de diagnóstico y tratamiento oncológico <sup>[18]</sup>.

Sin embargo, a pesar de lo mencionado, el HNSB no tiene una unidad de detección y tratamiento de cáncer de mama. Actualmente, el servicio de Diagnóstico por Imágenes no cuenta con un mamógrafo propio, por lo que la ecografía mamaria se convierte en un complemento obligatorio a los reportes mamográficos que las pacientes traen de instituciones particulares.

En estas circunstancias, la evaluación del impacto como factor a la densidad mamaria en la detección precoz de cáncer de mama en el HNSB que puede generar valiosa información que ayude a mejorar los recursos actuales disponibles.

## **1.2. Formulación del problema**

¿Cuál es la efectividad del uso de ecografía mamaria en forma concomitante con la mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con ACR-BIRADS C y D del Hospital Nacional Sergio E. Bernales-2018?

### 1.3. Objetivos

#### a) Objetivo general

Determinar la efectividad del uso de ecografía mamaria en forma concomitante con la mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con ACR-BIRADS C y D del Hospital Nacional Sergio E. Bernales-2018.

#### b) Objetivos específicos

Identificar el valor diagnóstico: [sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), likelihood ratio positivo (LR +) y likelihood ratio negativo (LR-)] del uso de ecografía mamaria en forma concomitante con la mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con ACR-BIRADS C y D del Hospital Nacional Sergio E. Bernales-2018.

Determinar el valor diagnóstico [sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), *likelihood ratio* positivo (LR +) y *likelihood ratio* negativo (LR-)] del uso de mamografía como método de diagnóstico de cáncer de mama de acuerdo a clasificación ACR-BIRADS en pacientes del HNSB.

Estimar la frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama doce meses después de la realización de ecografía mamaria por clasificación ACR-BIRADS.

Determinar las características clínicoepidemiológicas (edad, procedencia, condición de aseguramiento, historia familiar) de las pacientes con clasificación de densidad mamaria ACR-BIRADS C y D.

### 1.4 Justificación

En países de medianos-bajos ingresos, los programas para detección temprana de cáncer de mama usualmente solo comprenden el auto examen de mamas, la examinación clínica y el uso de mamografía en mujeres por encima de 40 años <sup>(19)</sup>. Sin embargo, esta técnica no está exenta de factores que puedan afectar su valor diagnóstico; uno de estos factores es la densidad mamaria.

Se ha estudiado que en las personas con mamas con tejido denso, la probabilidad de un falso positivo en el estudio de mamografía es dos veces mayor, en comparación con las mujeres con tejido graso <sup>(20)</sup>. Este efecto está influenciado por la edad y disminuye significativamente en mujeres mayores de 80 años <sup>(21)</sup>.

El Plan Nacional para la Prevención y Control de Cáncer de Mama en el Perú 2017- 2021 estipula como una de sus acciones estratégicas el mejoramiento de la cobertura y calidad del tamizaje por mamografía. Sin embargo, el mencionado documento no menciona medidas de control de factores que afecten la capacidad de diagnóstico de este examen <sup>(21)</sup>. Esto resulta en incertidumbre para los médicos tratantes y en sobre registro de imágenes sospechosas de cáncer de mama <sup>(12)</sup>.

El Hospital Nacional Sergio Bernales es un establecimiento de referencia en la zona Lima Norte, al cual, durante el primer trimestre del año 2017, se le transfirió un presupuesto de S/. 20 165 para la detección y tratamiento de cáncer de mama <sup>(22)</sup>.

Por ello, el proceso de diagnóstico precoz de esta neoplasia debe demostrar ser eficaz, oportuno y costo-efectivo. En este contexto, se desconoce la influencia de factores, como la densidad mamaria, en la eficacia de este proceso en el mencionado establecimiento de salud.

Los resultados de este estudio podrían desencadenar el desarrollo de estrategias que podrían ser costo-efectivas para el diagnóstico temprano del cáncer de mama en el HNSB, en beneficio de sus usuarias.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

Se tiene la autorización de la jefatura del servicio de Radiología del HNSB, con la finalidad de que se brinden las facilidades administrativas para la ejecución del estudio (acceso a registros, lista de pacientes que se realizaron ecografías mamarias, informes de ecografías y archivo de historias clínicas). En la actualidad se cuenta con la colaboración y compromiso del jefe del servicio de Radiología.

Así mismo, se solicitará la autorización de este estudio por parte de la Oficina de Investigación y el Comité de Ética en Salud del HNSB, lo cual es viable debido a que no involucra algún tipo de intervención en seres humanos o algún contacto con los pacientes involucrados.

El estudio estará a cargo del tesista y se ejecutará en horarios fuera de la labor asistencial, lo que es factible bajo el escenario de realizar solamente una revisión de historias clínicas y no una intervención. Esto también limita el uso de otros recursos humanos y de recursos financieros-materiales, que serán asumidos por el tesista.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

En 2018, se desarrolló una revisión sistemática, en Londres, que incluyó como población de estudio, las investigaciones que evaluaron el tamizaje de pacientes con densidad mamaria aumentada con estrategias combinadas de mamografías y ecografías, y que fueran encontradas mediante una búsqueda sistemática de información. Se encontró que la ecografía aumentaba en un 40%, la detección de cáncer en comparación con la mamografía. Esto resultó en una tasa de detección adicional de 3.8 casos por cada mil pacientes con mamografías negativas. Se concluye que la adición de técnicas de ultrasonido incrementa las tasas de diagnóstico precoz de cáncer de mama en pacientes con densidad mamaria incrementada <sup>(23)</sup>.

En 2018, se ejecutó también una revisión sistemática en los Estados Unidos, por medio del equipo de trabajo del U.S. Preventive Services Task Force. En este caso, se encontró que la sensibilidad del uso de ecografía mamaria después de un resultado de mamografía negativo, fue de 80-83%, mientras que la especificidad osciló entre 86%-94%; con lo que se encontró una tasa de detección adicional de 4.4 casos por cada 1000 exámenes, de los cuales, entre 34%-86% fueron invasivos <sup>(24)</sup>.

En el año 2018, se ejecutó un estudio retrospectivo, en Cuenca-Ecuador, en donde se determinó la validez y concordancia del uso conjunto de ecografía y mamografía para la detección precoz de cáncer de mama. En la estrategia conjunta, se encontró una sensibilidad de 99.9% y una especificidad de 8.9%, siendo el valor de sensibilidad mayor a lo encontrado en el uso de mamografía o ecografía por separado (97.2% y 96.8%, respectivamente) <sup>(25)</sup>.

En 2017, un estudio retrospectivo en Miami (Estados Unidos), se desarrolló con la finalidad de evaluar los resultados de un tamizaje piloto que incluía el uso de ultrasonido en pacientes con mamas con densidad calificada en ACR-BIRADS C o D. Se ofreció este tamizaje adicional a 394 mujeres, en las que se encontró solo 50 casos categorizados como BI-RADS 3. Se realizaron 26

biopsias/aspiraciones con aguja fina, sin embargo, en ningún caso se encontró la presencia de carcinoma, por lo que éstos fueron calificados como falsos positivos <sup>(26)</sup>.

En 2017, un estudio retrospectivo ejecutado en Nueva York (Estados Unidos), evaluó datos del Instituto Elizabeth Wende Breast Care en Rochester, de mujeres evaluadas entre 2013-2015. Se encontró 4898 mujeres calificadas con densidad mamaria ACR-BIRADS C o D, a quienes se les practicó una ecografía mamaria en forma concomitante a la mamografía. Se encontraron 134 lesiones sospechosas (BI-RADS 4 o 5), que fueron encontradas con el uso solamente de ecografía; de estas lesiones, 18 fueron diagnosticadas como malignas (por biopsia). Se encontró un VPP de 18%, con una tasa de detección adicional de 3.3 casos por cada 1000 pacientes examinadas <sup>(27)</sup>.

En 2016, se desarrolló un ensayo clínico aleatorizado, desarrollado en Suecia, donde se enrolaron a 1668 mujeres asintomáticas con ACR-BIRADS C o D. Estas personas fueron intervenidas con un tamizaje que consistió en el uso de mamografía digital y ecografía automatizada 3D, en forma concomitante. Se encontró que esta estrategia generó una tasa de detección adicional de cáncer de mama de 6.6 casos por cada 1000 mujeres evaluadas (IC95% 3.0-10.2), con diferencias estadísticamente significativas en comparación con los casos en los que solamente se usó la mamografía <sup>(28)</sup>.

En 2016, se desarrolló un estudio retrospectivo en los Estados Unidos, con el objetivo de comparar el desempeño de la detección de cáncer de mama usando mamografía digital y ecografía mamaria 3D, en mujeres con mamas mamograficamente densas. Se estimó diferencias significativas entre el área bajo la curva (AUC) del uso de mamografía sola y el uso conjunto de ecografía y mamografía (0.72 y 0.82, respectivamente). La sensibilidad fue 74.1% y la especificidad, 76.1%, para el método conjunto de ecografía y mamografía. Adicionalmente, se encontró una mejoría de un 25% en el AUC, que favorece al método conjunto en casos donde la mamografía inicial dio resultados negativos <sup>(29)</sup>.

En 2016, se ejecutó un ensayo clínico aleatorizado (The Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts, [ASTOUND]), ejecutado en Italia; con el objetivo fue comparar la tasa de incremento de detección de cáncer de mama en pacientes con densidad mamaria aumentada y mamografías negativas. En 3221 participantes incluidas, se encontraron 24 casos adicionales de cáncer de mama, de los cuales 23 fueron detectados por ecografía, con una tasa de diagnóstico adicional de 7.1 por cada 1000 mamografías negativas y un 2% de falsos positivos <sup>(30)</sup>.

En 2015, se desarrolló un ensayo clínico aleatorizado, llevado a cabo en veinte sites en los Estados Unidos, Canadá y Argentina. Se enrolaron 2809 participantes calificadas por mamografía como ACR-BIRADS C o D, quienes pasaron por tres evaluaciones (al inicio, a los 12 meses y a los 24 meses) que incluían el estudio de ecografía mamaria concomitante con la mamografía convencional. Se encontró una sensibilidad de 76% con una especificidad de 84% y un VPP de 16%. La tasa de detección adicional por la adición de ultrasonido fue de 3.7 casos por cada 1000 mujeres examinadas <sup>(31)</sup>.

En 2015, se ejecutó una revisión sistemática, realizado en Estados Unidos, donde se evaluaron tres estudios prospectivos y cinco retrospectivos, que evaluaban los resultados de incluir la ecografía mamaria en mujeres con densidad mamaria clasificada como ACR-BIRADS C o D. Se encontró una tasa de detección adicional de 0.3-7.7 casos por cada 1000 exámenes realizados (mediana: 4.2), lo que estuvo asociado a una tasa adicional de biopsias de 11.7-106.6 biopsias por cada 1000 exámenes (mediana 52.2) <sup>(32)</sup>.

En 2015, se realizó un estudio retrospectivo en Estados Unidos, donde se revisaron 57 417 mamografías y 10 282 ecografías mamarias tomadas en conjunto, en el contexto de detección precoz de cáncer de mama. Un 44.8% de las pacientes fueron clasificadas con una densidad mamaria incrementada. Se encontró una especificidad de 96% y un VPP de 9%, con una tasa de detección de lesiones malignas de 2.3 casos por cada 1000 mujeres evaluadas <sup>(33)</sup>.

En 2015, se publicó un estudio retrospectivo, en Korea, donde se auditaron las historias que mujeres que recibieron ultrasonido adicional debido a un resultado negativo en el estudio de mamografía. Se hallaron 1727 casos, de los cuales el 78.1% tuvo mamas con densidad mamaria clasificada en categoría C o D de ACR-BIRADS. Se encontró una sensibilidad de 88.9%, una especificidad de 94.6%, y una tasa de detección adicional de 4.6 casos por cada 1000 mujeres examinadas <sup>(34)</sup>.

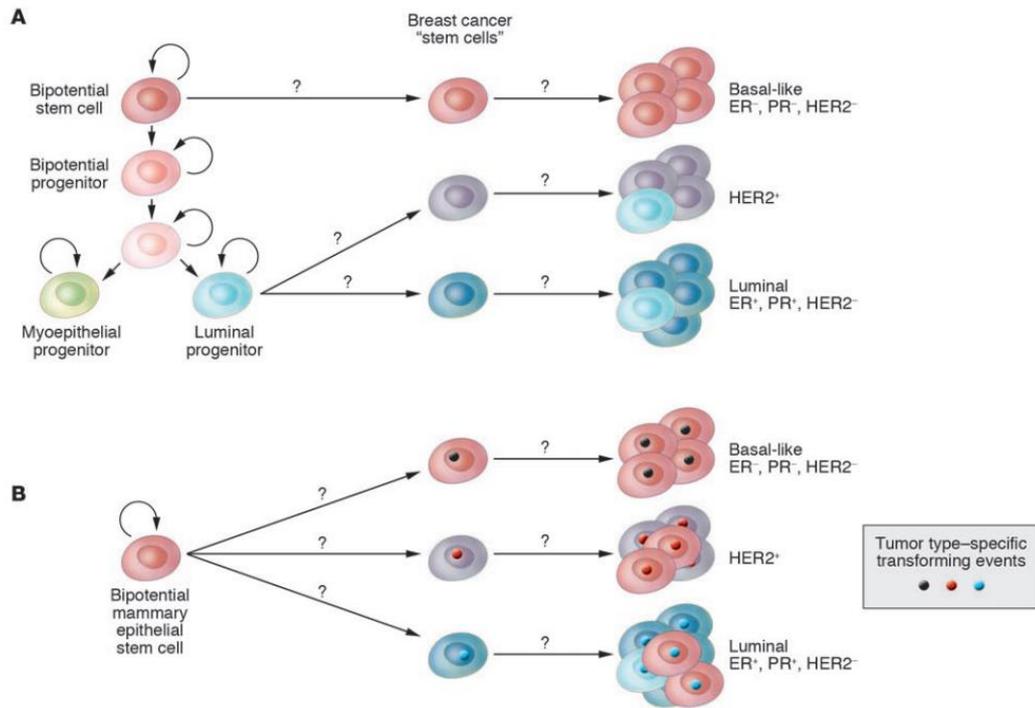
En 2015, se ejecutó un estudio retrospectivo, de corte transversal, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en Lima; con el objetivo de caracterizar los hallazgos encontrados en ecografías mamarias complementarias, realizadas en mamas mamográficamente densas e identificar lesiones sospechosas de malignidad. Se encontró sospecha en 29 casos, principalmente lesiones en ductos y nódulos, no evidenciadas por mamografía. Al caracterizar las técnicas de imágenes, los hallazgos sospechosos fueron identificados en un 9.2% de pacientes intervenidos con ecografía complementaria y en un 0.8% de mujeres que se realizaron solo una mamografía <sup>(35)</sup>.

## **2.2 Bases teóricas**

### **Fisiopatología del cáncer de mama**

El cáncer de mama se define como una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los lobulillos o conductos de la glándula mamaria. Como se ha mencionado previamente, es el tumor maligno diagnosticado con más frecuencia en la mujer y la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres de los países desarrollados <sup>(36)</sup>.

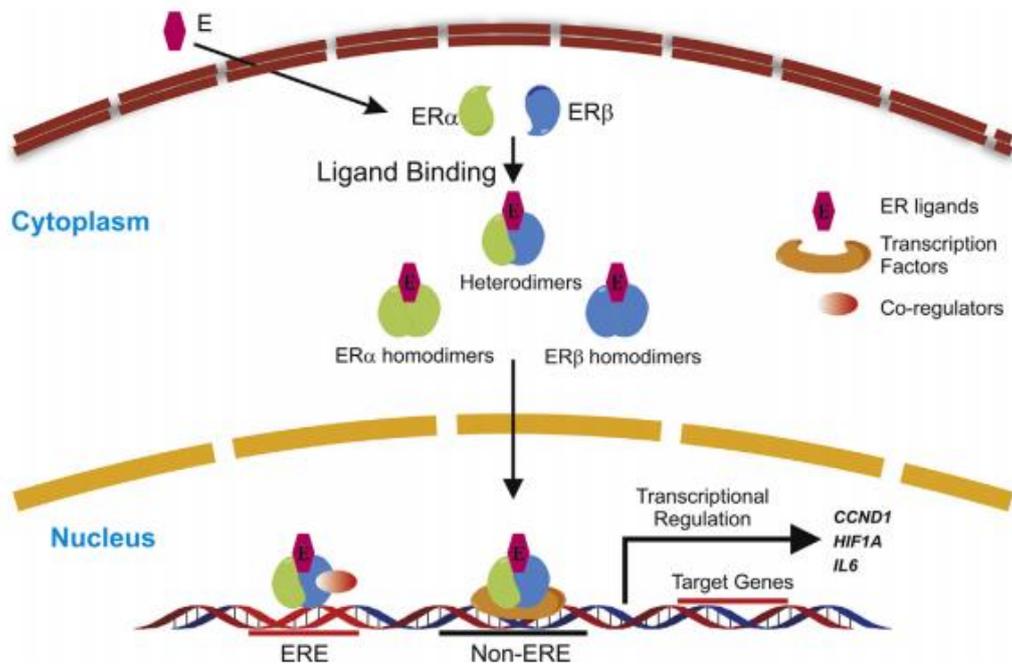
Se postulan dos teorías que explican el origen de esta enfermedad, en primer lugar, un modelo por célula de origen, donde cada subtipo de tumor se origina en una célula progenitora diferente. Por otro lado, en el modelo de eventos específicos por subtipo, la célula de origen puede ser la misma para diferentes subtipos de tumor, con diferencias en el fenotipo tumoral determinada por eventos genéticos o epigenéticos (figura 1) <sup>(37)</sup>.



**Figura 1.** Modelos que explican el origen de los subtipos de cáncer de mama. A) Modelo célula de origen; B) Modelo eventos específicos por subtipo <sup>(37)</sup>.

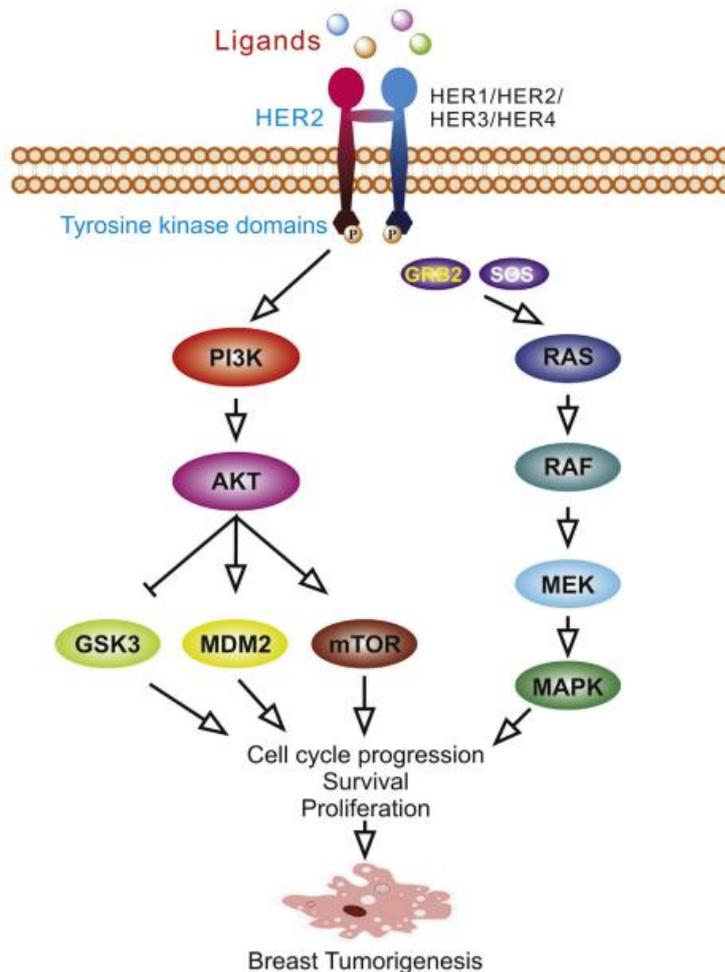
Por otro lado, el nivel molecular y de vías de comunicación celular también tiene un papel importante en el desarrollo del cáncer de mama. En esencia, se conoce que el cáncer es producto de la combinación de la disregulación o alteración de la comunicación celular producto de la aparición de células cancerígenas, abarcando en especial las vías que regulan la diferenciación, división y muerte celular <sup>(38)</sup>.

Una de las vías más conocidas es la que involucra el funcionamiento de los receptores de estrógeno (ER). Estos receptores suelen encontrarse en la membrana celular (como proteínas G), a nivel nuclear (ER $\alpha$  y ER $\beta$ ) y están involucrados en el proceso de transcripción del DNA, para la respectiva expresión genética <sup>[39]</sup>. Una de las formas más conocidas en las que los ER y específicamente, el ER $\alpha$  promueve el crecimiento de células tumorales es a través de la interacción con la ciclina D1, la cual es un activador de quinasas dependientes, quienes, a su vez, tienen la función de coordinar la transición de la fase G1 a S, durante el ciclo celular (figura 2) <sup>(40)</sup>.



**Figura 2.** Comunicación molecular por la vía de los receptores de estrógenos (ER) <sup>(46)</sup>.

Por otro lado, los receptores del factor de crecimiento epidermal humano (HER 1-4), son una familia de tirosin kinasas que suelen expresarse en muchos otros tipos de cáncer. En específico, la HER-2, es un receptor que suele encontrarse sobreexpresado en líneas celulares de cáncer de mama, lo que está relacionado con la proliferación tumoral y la progresión de la enfermedad <sup>(41)</sup>. Cuando estas moléculas adoptan la forma de dímeros, estimulan la fosforilación de residuos de tirosina encontrados en el dominio intracelular de HER-2. Esto activa algunas vías de señalización como la de la protein kinasa mitogeno-activada (MAPK) o la de fosfadilinositol 4, 5-bifosfonato, 3-kinasa (PI3K) (figura 3)<sup>(42)</sup>.



**Figura 3.** Comunicación molecular por la vía de los receptores HER-2 <sup>(46)</sup>.

Finalmente, se reconoce que la fisiopatología del cáncer de mama está influenciada por la aparición de mutaciones genéticas específicas, lo que se corrobora con la historia familiar de estas pacientes. Entre un 10%-20% de pacientes con cáncer de mama tienen a un familiar de primer grado que también fue afectado con esta enfermedad, y cerca de un 20% de estas pacientes tienen una mutación en los genes de susceptibilidad de cáncer de mama 1 o 2 (BRCA1 o BRCA 2) <sup>(43,44)</sup>. Estas proteínas tienen la función de reparar el daño del DNA mediante mecanismos homológamente-dirigidos de reparación (HDR), lo que inhibe la tumorigenesis <sup>(45)</sup>. Por ende, la aparición de mutaciones conlleva a una tasa menor de reparación del DNA y propicia la expansión de células cancerígenas, elevando el riesgo a desarrollar cáncer a 5-6 veces más en comparación con las personas que no tienen estas mutaciones <sup>(45)</sup>.

Gracias al estudio de la fisiopatología del cáncer de mama, es posible establecer una clasificación molecular, la que posee un impacto clínico importante y orienta a los médicos tratantes a elegir las mejores opciones de tratamiento (tabla 1) <sup>(46)</sup>.

**Tabla 1.** Subtipos moleculares de cáncer de mama <sup>(46)</sup>.

Subtipos	Señales moleculares	Características	Opciones de tratamiento
Luminal A	ER+, PR ±, HER2-. Bajo Ki67	70% de los casos Mejor pronóstico	Terapia hormonal Terapia dirigida
Luminal B	ER+, PR ±, HER2 ±. Alto Ki67	10%-20% Baja supervivencia	Terapia hormonal Terapia dirigida
HER2	ER-, PR-, HER2+	5%-15%	Terapia dirigida
Triple negativo	ER-, PR-, HER2-	15-20%. Más común en mujeres afroamericanas, diagnosticado a edad más temprana y peor pronóstico	Terapia limitada Terapia dirigida
Similar al normal	ER+, PR ±, HER2-. Bajo Ki67	Raro Baja proliferación	Terapia hormonal Terapia dirigida

### Diagnóstico precoz del cáncer de mama

El tamizaje en mujeres, como medida de prevención de cáncer de mama, busca la detección de esta enfermedad en un estadio en el que aún se puedan ofrecer alternativas terapéuticas efectivas <sup>(47)</sup>.

Debido a la gran importancia de este problema de salud pública, se recomienda realizar un descarte anual de cáncer de mama a todas las mujeres mayores de 50 años, o a las personas que posean riesgo elevado de desarrollar esta patología. Dentro de estas condiciones se encuentran <sup>(48)</sup>:

Mujeres con mutaciones genéticas conocidas (BRCA, TP53, etc) o con miembros de la familia que posean estas mutaciones. En estos casos se recomienda iniciar el descarte anual desde los 25 años.

Mujeres que han recibido irradiación torácica entre los 10 y 30 años, en las que se recomienda iniciar el tamizaje entre 8-10 años después de recibir la radiación.

Mujeres con un riesgo mayor del 20%, al usar modelos matemáticos ya establecidos que incluyen la influencia de la historia familiar; en las que también debe iniciarse el tamizaje a los 25 años.

Mujeres con riesgo mayor del 20%, por diagnóstico previo de carcinoma lobular in situ, hiperplasia atípica ductal o hiperplasia lobular atípica, en las que se debe iniciar tamizaje antes de los 30 años.

Mujeres que hayan tenido historia previa de cáncer de mama, quienes deben tener un tamizaje anual inmediatamente después de culminar el tratamiento.

La modalidad de tamizaje depende de las políticas públicas del país, aunque se sugiere el uso de la combinación de técnicas de imágenes (mamografía o el uso concomitante de mamografía y ecografía), asociado a exámenes clínicos (autoexamen de mama y evaluación clínica de mama) en forma anual o cada dos años, dependiendo de la evaluación de riesgo realizada en base a los factores previamente mencionados <sup>(47)</sup>.

En nuestro país, se reconoce que la cobertura de tamizajes es aún muy baja, llegando a representar solamente el 0.3% en el 2015, según datos del Ministerio de Salud <sup>(21)</sup>. Sin embargo, la mayoría de establecimientos de salud se acoplan a las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), donde se considera que el tamizaje se debe realizar cada dos años en mujeres con riesgo promedio y anualmente, en el caso de mujeres con algún factor de riesgo en particular, bajo criterio del médico tratante <sup>(47,48)</sup>.

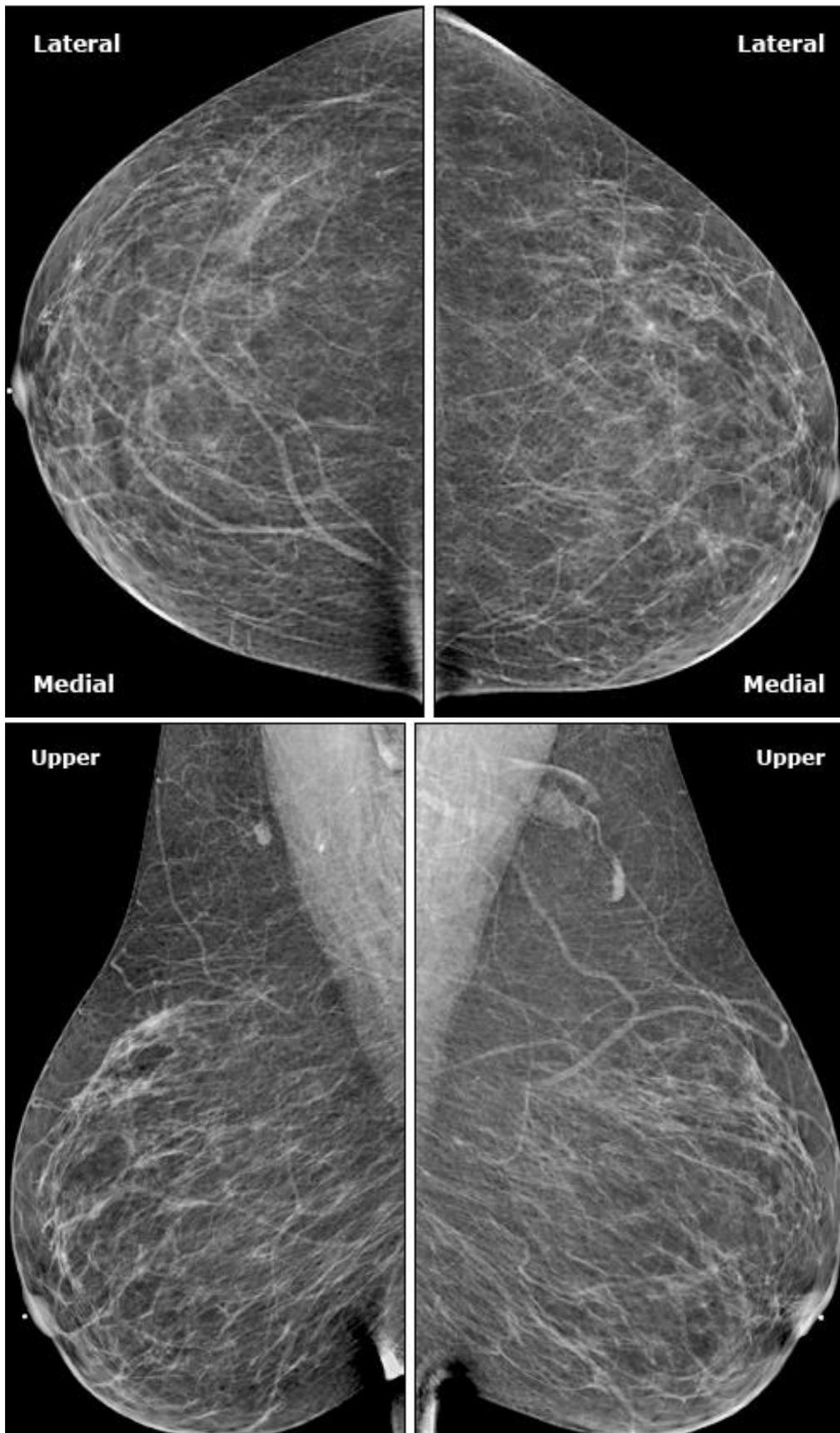
### **Papel de la mamografía en el tamizaje de cáncer de mama**

Como se ha mencionado previamente, las técnicas de imágenes son un pilar fundamental en el proceso de detección temprana de cáncer de mama, por ello,

la comunidad médica se encuentra en búsqueda constante de nuevas técnicas o estrategias que ayuden a elevar la precisión y exactitud de los resultados que ofrecen <sup>(12)</sup>.

La mamografía de tamizaje sigue siendo la modalidad más utilizada y de primera elección para la detección temprana de cáncer de mama. Si bien se ha encontrado que no disminuye la tasa de mortalidad general, se estima que disminuye hasta en un 40% la tasa de mortalidad específica por cáncer de mama <sup>(49)</sup>.

Esta técnica implica la exposición de la mama a rayos x que se transmiten a través del tejido mamario y se dispersan al tejido circundante. Mediante esta técnica se obtienen dos vistas (craneocaudal y mediolateral/oblicua) de cada mama, que dependen de la dirección desde donde se produce la compresión de la mama (desde arriba o en forma lateral, respectivamente) <sup>[50]</sup>. Se considera que la obtención de dos vistas incrementa la posibilidad de detección de lesiones malignas en un 11% a 25%; sin embargo, si por motivos muy particulares, se deba elegir solo una vista, se recomienda la elección de la vista mediolateral/oblicua <sup>(51,52)</sup>.



**Figura 4.** Vistas normales de mamografías <sup>(12)</sup>.

Se reconoce que existen dos tipos de mamografía aceptadas para ser realizadas con fines de tamizaje:

**a) Mamografía de película o analógica**

También llamada convencional, en este caso la imagen se crea directamente en una película. La limitación más importante de esta modalidad es el uso de la película en sí misma; lo que expone a la imagen a una serie de deterioramientos físicos, lo que mella finalmente la calidad de ésta <sup>(50)</sup>.

**b) Mamografía digital**

En esta modalidad, la película de radiografía es substituida por detectores de estado sólido que emiten señales eléctricas, las cuales serán transformadas en imágenes mediante el uso de una computadora y pueden ser impresas, si así se requiere <sup>(53)</sup>.

Cabe destacar que existe controversia sobre la superioridad diagnóstica de una técnica por encima de otra. Uno de los estudios más importantes al respecto es el Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST), el cual concluye que la exactitud diagnóstica es similar, pero se ve afectada por factores como la edad y la densidad mamaria <sup>[54]</sup>. Por otro lado, el estudio Oslo II, si encontró una mejor tasa de detección en el caso de la mamografía digital; sin embargo, el valor predictivo positivo fue el mismo para ambas técnicas <sup>(55)</sup>.

El informe radiológico de un estudio de mamografía, independientemente de la técnica utilizada, debe ser realizado utilizando las recomendaciones brindadas por el American College of Radiology, acorde al uso de la categorización BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Este sistema clasifica los hallazgos encontrados en un examen de mamografía en siete opciones, denominadas desde el 0 al 6, de menor a mayor riesgo de cáncer de mama (tabla 2).

**Tabla 2.** Escala BI-RADS para la evaluación de masas en región mamaria detectadas por mamografía <sup>(12)</sup>.

<b>Categorización</b>	<b>Significado</b>	<b>Manejo</b>
<b>Categoría 0</b>	Incompleto-se requiere evaluación de imágenes adicional.	Se puede solicitar una nueva toma de imágenes o la comparación con imágenes previas
<b>Categoría 1</b>	Negativo	Tamizaje de rutina dependiendo del riesgo.
<b>Categoría 2</b>	Benigno.	Tamizaje de rutina dependiendo del riesgo.
<b>Categoría 3</b>	Probablemente benigno. Se sugiere control con intervalo corto.	Seguimiento a corto plazo (6 meses) o llevar a cabo mamografía de vigilancia.
<b>Categoría 4</b>	Sospechoso	
	4A: Baja sospecha de malignidad	Biopsia mamaria
	4B: Moderada sospecha de malignidad	
	4C: Alta sospecha de malignidad	
<b>Categoría 5</b>	Altamente sugestiva de malignidad (posibilidad mayor al 95%)	Biopsia mamaria
<b>Categoría 6</b>	Malignidad ya probada por biopsia	Manejo quirúrgico cuando sea apropiado.

Otro factor a considerar es la aparición de factores que puedan afectar la sensibilidad y especificidad del examen mamográfico. Dentro de ellos, los tres más reconocidos son la edad, el uso de terapia hormonal y la densidad mamaria <sup>[14]</sup>, siendo esta última el objeto de estudio de la presente investigación. Este factor es lo suficientemente relevante como para que el American College of Radiology decida incluirlo dentro de la evaluación BI-RADS, creando una categorización objetiva de la densidad mamaria (Tabla 3).

**Tabla 3.** Clasificación ACR-BIRADS de densidad mamaria <sup>(12)</sup>

<b>Categoría ACR-BIRADS</b>	<b>Composición mamaria</b>
<b>A</b>	Mamas con composición grasa
<b>B</b>	Mamas con áreas dispersas de densidad fibroglandular.
<b>C</b>	Mamas heterogéneamente densas, lo que puede oscurecer masas pequeñas.
<b>D</b>	Mamas totalmente densas, lo que disminuye la sensibilidad de la mamografía.

### **Uso complementario de ecografía mamaria en tamizaje de cáncer de mama**

El uso conjunto de técnicas de ecografía mamaria se ha reportado como de utilidad para casos de pacientes con mamas mamográficamente densas (ACR-BIRADS C o D). Estudios previos han demostrado que la ecografía mamaria puede detectar cánceres en estadios tempranos, que pueden estar ocultos ante el examen de mamografía. Adicionalmente, se ha encontrado que estas lesiones halladas por ecografía, suelen ser del tipo invasivo, por lo que el uso concomitante con la mamografía puede ayudar al médico tratante a brindar una mejor variedad de alternativas terapéuticas <sup>(32,56)</sup>.

Debido a su utilidad en estos casos, el American College of Radiology ha desarrollado una escala BI-RADS, específica para su uso en lecturas de ecografías mamarias de tamizaje, lo que aumenta el valor diagnóstico de esta técnica (Tabla 4) <sup>(57)</sup>.

**Tabla 4.** Escala BI-RADS para la evaluación de masas en región mamaria detectadas por ecografía <sup>(12)</sup>.

<b>Categoría 0</b>	Incompleto-se requiere evaluación de imágenes adicional.
<b>Categoría 1</b>	Negativo
<b>Categoría 2</b>	Benigno.
<b>Categoría 3</b>	Probablemente benigno. Se sugiere control con intervalo corto.
<b>Categoría 4</b>	Sospechoso
	4A: Baja sospecha de malignidad
	4B: Moderada sospecha de malignidad
	4C: Alta sospecha de malignidad
<b>Categoría 5</b>	Altamente sugestiva de malignidad (posibilidad mayor al 95%)
<b>Categoría 6</b>	Malignidad ya probada por biopsia

### 2.3 Definición de términos básicos

**Tamizaje:** Se refiere a la evaluación que se lleva a cabo en mujeres sin ningún signo o síntoma de cáncer de mama, con el objetivo de detectar a la enfermedad en forma temprana y así disminuir la morbilidad y morbilidad causadas por esta neoplasia <sup>(58)</sup>.

**Densidad mamaria:** Cantidad relativa de epitelio y tejido estromal radiopaco comparado con la cantidad de elementos grasos radiolucidos observados en una mamografía <sup>(59)</sup>.

**Mamografía:** Examen especializado de imágenes que utiliza dosis bajas de rayos x para la evaluación de lesiones mamarias y la detección temprana de cáncer de mama <sup>(60)</sup>.

**Ecografía mamaria:** Examen de imágenes que usa ondas de ultrasonido para producir imágenes de las estructuras internas de la mama, con el objetivo de diagnosticar tumores o masas <sup>(61)</sup>.

**Sensibilidad:** Habilidad de una prueba diagnóstica de detectar un caso verdadero, en el caso de que la mencionada prueba sea positiva <sup>(62)</sup>.

**Especificidad:** La probabilidad de que un test resulte negativo en un paciente libre de enfermedad o de daño <sup>(63)</sup>.

**Valor Predictivo Positivo:** La probabilidad de que una persona que da positivo ante un test diagnóstico, realmente tenga la condición de interés <sup>(62)</sup>.

**Valor Predictivo Negativo:** La probabilidad de que una persona que da negativo ante un test diagnóstico, realmente no tenga la condición de interés <sup>(62)</sup>.

**Likelihood Ratio (razón de verosimilitud):** Razón entre la posibilidad de observar un resultado en los pacientes con la condición de interés; y la probabilidad de ese mismo resultado en los pacientes que no tienen esta enfermedad o condición <sup>(64)</sup>.

## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 Formulación de la hipótesis**

#### **Hipótesis general**

El uso de ecografía mamaria en forma concomitante con la mamografía es efectiva para el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con ACR-BIRADS C y D del Hospital Nacional Sergio E. Bernales-2018, con una tasa de detección adicional aproximada de 2-4 casos por cada 1000 mujeres evaluadas.

#### **Hipótesis específicas**

El uso de ecografía mamaria en forma concomitante con la mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con ACR-BIRADS C y D tiene una sensibilidad de aproximadamente 95%, una especificidad de 85%, un VPP + de 90% un VPP- de 80%, un LR+ de 5 – 10 y un LR- de 0.1-0.2.

El uso de mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con ACR-BIRADS C y D tiene una sensibilidad de aproximadamente 90%, una especificidad de 80%, un VPP + de 80% un VPP- de 70%, un LR+ de 3 – 5 y un LR- de 0.1-0.2.

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama doce meses después del tamizaje en mujeres con mamas mamograficamente densas es de un 10%, y se incrementa al 20% en mujeres con densidad mamaria ACR-BIRADS D.

Las pacientes con clasificación de densidad mamaria ACR-BIRADS C y D son mujeres con edades entre 40-50 años, procedentes de Lima Norte, la mayoría con SIS vigente, y en un 10% con historia familiar de cáncer de mama.

### **3.2 Variables y su operacionalización**

Diagnóstico de cáncer de mama

Modalidad de tamizaje

Clasificación de densidad mamaria

Efectividad del tamizaje

Valor diagnóstico (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+, LR-)

Edad

Procedencia

Tipo de seguro

Historia familiar de cáncer de mama

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus variables	Medio de verificación
Cáncer de mama	Resultado de posible condición de malignidad en tumor mamario después de doce meses de realizarse tamizaje	Cualitativa	Examen anatómopatológico o seguimiento clínico	Nominal	Si= Presencia de examen anatómopatológico con resultados positivos para carcinoma de mama. No= Ausencia de examen anatómopatológico con resultados positivos para carcinoma de mama; o seguimiento clínico sin sospecha de cáncer de mama	Historia clínica
Modalidad de tamizaje	Tipo de estrategia utilizada para la detección temprana de cáncer de mama	Cualitativa	Tipo de examen solicitado	Nominal	0= Mamografía 1=Mamografía+Ecografía	Historia clínica
Clasificación de densidad mamaria	Proporción observada en la imagen entre la cantidad de tejido grado y denso	Cualitativa	Imagen de mamografía	Nominal	1=ACR-BIRADS C 2=ACR-BIRADS D	Historia clínica
Efectividad del tamizaje	Cantidad de casos de cáncer de mama detectados por cada 1000 casos.	Cuantitativa	Relación casos detectados/casos examinados x cada 1000 pacientes	Razón	0-100	Historia clínica
Sensibilidad	Capacidad del instrumento de brindar un valor positivo en un paciente enfermo	Cuantitativa	Verdaderos positivos/(verdaderos positivos + falsos negativos)	Razón	0-100	Historia clínica
Especificidad	Capacidad del instrumento de brindar un valor negativo en un paciente sano	Cuantitativa	Verdaderos negativos/(verdaderos negativos + falsos positivos)	Razón	0-100	Historia clínica
Valor Predictivo Negativo	Probabilidad de que una persona que da negativo ante un test diagnóstico, realmente no tenga la condición de interés	Cuantitativa	Verdaderos Negativos/Total de Negativos	Razón	0-100	Historia clínica
Valor Predictivo Positivo	Probabilidad de que una persona que da positivo ante un test diagnóstico, realmente tenga la condición de interés	Cuantitativa	Verdaderos Positivos/Total de Positivos	Razón	0-100	Historia clínica
Likelihood ratio (+)	Capacidad de un test diagnóstico para cambiar una probabilidad pretest a una nueva probabilidad postest.	Cuantitativa	Sensibilidad/1-Especificidad	Razón	0-100	Historia clínica
Likelihood ratio (-)	Capacidad de un test diagnóstico para cambiar una probabilidad pretest a una nueva probabilidad postest.	Cuantitativa	1-Sensibilidad/Especificidad	Razón	0-100	Historia clínica
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento hasta la fecha de tamizaje	Cuantitativa	Años	Razón	0-110	Historia clínica

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo por su naturaleza</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categorías y sus variables</b>	<b>Medio de verificación</b>
Procedencia	Lugar de residencia al momento de realizarse el tamizaje	Cualitativa	Distrito de residencia	Nominal	Distritos de Lima Metropolitana de acuerdo a listado de INEI	Historia clínica
Tipo de seguro	Modalidad de aseguramiento que financia el tamizaje	Cualitativa	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento (IAFA)	Nominal	1= Seguro Integral en Salud 2=EsSalud 3=Fuerzas Armadas 4=Privado	Historia clínica
Historia Familiar	Antecedente de cáncer de mama en familiares de primer grado en el momento del tamizaje	Cualitativa	Presencia o ausencia de condición	Nominal	1=Si 0=No	Historia clínica

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Tipos y diseño

El presente estudio tendrá un enfoque cuantitativo, considerando los siguientes criterios:

**Según la intervención del investigador:** Este estudio será observacional, debido a que el tesista solo realizará una revisión de historias clínicas, lo que implica la no realización de algún tipo de intervención en las personas incluidas en el estudio.

**Según el alcance:** Este estudio es de tipo descriptivo, ya que se busca estimar la efectividad del uso concomitante de mamografía y ecografía en el tamizaje de cáncer de mama en pacientes con densidad mamaria clasificada en ACR-BIRADS C o D. Esto se calculará mediante el uso de la tasa de detección de casos por cada 1000 habitantes.

**Según el número de mediciones de las variables de estudio:** La investigación será de tipo longitudinal, debido a que se hará un seguimiento de la variable Diagnóstico de cáncer de mama durante doce meses posteriores al tamizaje correspondiente.

**Según el momento de la recolección de datos:** Esta investigación será de tipo retrospectivo, debido a que se realizará una revisión de las historias clínicas de todas las pacientes que fueron sometidas a una mamografía y posteriormente a una ecografía mamaria por la condición de mamas mamograficamente densas (ACR-BIRADS C o D) durante el año 2017, y se recolectará los datos de consultas, hospitalizaciones o resultados de biopsias, llevados a cabo doce meses después del tamizaje.

### 4.2 Diseño muestral

#### Población universo

La población universo está delimitada por todas las mujeres mayores de 35 años, con una densidad mamaria clasificada mamograficamente en ACR-BIRADS C o D.

## **Población de estudio**

La población universo está delimitada por todas las mujeres mayores de 35 años, con una densidad mamaria clasificada mamograficamente en ACR-BIRADS C o D, que llegan al servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Nacional Sergio Bernales, con indicación de ecografía mamaria, desde el 01 de Enero del 2017 al 31 de Diciembre del 2017.

## **Tamaño de la muestra**

Este estudio incluirá a toda la población de estudio, por ende, será una investigación de tipo censal. Por datos obtenidos por el servicio de diagnóstico por imágenes del HNSB, en el año 2016, se realizaron 586 ecografías mamarias en pacientes mayores de 35 años con motivos de screening, se estima un número similar en el año 2017. Por otro lado, basado en otras experiencias, se asume que un 80% (469 mujeres) poseerán un ACR-BIRADS C o D en densidad mamaria <sup>(35,65)</sup>.

## **Selección de la muestra**

La selección de las historias clínicas de las pacientes que se encuentran dentro de la población de estudio será hecha en forma no probabilística, continua de acuerdo como se vayan obteniendo, hasta culminar con el listado de la población de estudio que será proporcionado con apoyo del departamento de Diagnóstico por Imágenes.

## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

Historias clínicas de mujeres mayores de 35 años, que hayan acudido por tamizaje de cáncer de mama al servicio de Diagnóstico por Imágenes del HNSB entre el 01 de enero al 31 de diciembre del 2017.

Historias clínicas en las que se incluya el informe de mamografía realizada como máximo un mes previo a la realización de la ecografía mamaria.

Historias clínicas que incluyan el informe completo de ecografía mamaria.

## **Criterios de exclusión**

Historias clínicas incompletas, deterioradas o con letra ilegible.

Historias clínicas de pacientes con historia previa de cáncer de mama.

Historias clínicas de pacientes que se hayan realizado otras clases de mamografías (diagnósticas, de vigilancia, etc.)

### **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Se utilizará el procedimiento de registro de datos de una fuente ya existente, en este caso, las historias clínicas del archivo del HNSB. Estas historias serán seleccionadas mediante una lista provista por el servicio de Diagnóstico por Imágenes de las pacientes mayores de 35 años que se hayan realizado una ecografía mamaria como tamizaje de cáncer de mama en el periodo de tiempo antes mencionado. Esta lista reflejará fielmente la población de estudio, ya que de acuerdo a la Guía Técnica de Procedimiento de Ecografía de Mamas del HNSB, toda paciente mayor de 35 años con mamas con densidad clasificada en ACR-BIRADS C o D debe ser sometida a una ecografía de mamas, en forma obligatoria <sup>(66)</sup>.

Una vez obtenidas las historias clínicas, se procederá a su revisión y al levantamiento de información, correspondiente a las variables de estudio, con ayuda de una ficha de recolección de datos (Anexo 02) elaborada por el tesista. Este proceso se realizará en las áreas de archivo y del servicio de diagnóstico de imágenes, las cuales serán solicitadas mediante permiso formal, y se buscará interrumpir en lo mínimo las actividades asistenciales programadas.

### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Los datos recolectados serán codificados y digitados en una base de datos, en donde cada historia clínica incluida tendrá un código de identificación (Anexo 03). No serán incluidos datos que permitan la identificación de las pacientes.

Se realizará una estadística descriptiva de las variables de estudio, en donde, en el caso de variables cuantitativas, éstas serán expresadas en promedios o medianas, asociadas a desviación estándar o rango intercuartilar, respectivamente. La selección

de las medidas de tendencia central y de dispersión a utilizar, se justificará mediante una evaluación de la distribución de las variables de estudio mediante el uso de la prueba de Shapiro Wilk. Se considerará que las variables que obtengan un valor  $p > 0.05$ , siguen una distribución normal; y, por ende, son aptas para ser expresadas en promedios  $\pm$  desviación estándar.

En el caso de variables cualitativas, éstas serán expresadas en frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Los resultados finales podrán ser resumidos con el uso de tablas y gráficos de barras, pie, o columnas. No se realizarán métodos de estadística inferencial, debido a que se realizará un estudio censal, también llamado poblacional, por lo que el uso de intervalos de confianza para estimar los valores que tomarían las variables en la población, no queda justificado.

Este proceso será ejecutado mediante el uso del programa Microsoft Excel 2016 ®, en donde se realizará la base de datos y se elaboraran tablas y gráficos. Para el cálculo de la estadística descriptiva y de los indicadores de valor diagnóstico (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y likelihood ratio) se usará el programa Epi-Info versión 7 ®, 2011 (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta-USA). Finalmente, para evaluar la variación de la probabilidad pre-test se usará el nomograma de Fagan con ayuda de una calculadora estadística de libre acceso (Diagnostic test calculator versión 2010042101. Copyright © 2002-2006 by Alan Schwartz)

#### **4.5 Aspectos éticos**

Al ser una investigación que utilizará datos secundarios como fuente de información, este estudio se considera de mínimo riesgo, ya que, no atentará o producirá riesgo alguno para sus participantes.

Antes de la ejecución del presente estudio se solicitará la autorización de la Oficina de Investigación y el Servicio de Diagnóstico de Imágenes - Radiología, del HNSB. Luego, se solicitará la exoneración de revisión por parte del Comité de Ética del Hospital Nacional Sergio Bernales.

El tesista se compromete a guardar la confidencialidad de los datos recolectados, los cuáles serán resguardados bajo llave, durante la ejecución de la investigación, en el servicio de Diagnóstico por Imágenes.

## CRONOGRAMA

Pasos	2019									
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	setiembre	octubre
Redacción final del proyecto de investigación	x	x								
Aprobación del proyecto de investigación			x							
Recolección de datos				x	x					
Procesamiento y análisis de datos					x					
Elaboración del informe						x				
Correcciones del trabajo de investigación							x	X		
Aprobación del trabajo de investigación									x	
Publicación del artículo científico										x

## PRESUPUESTO

El financiamiento de este trabajo de investigación será asumido enteramente por el tesista. Para su realización, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
<b>Material de escritorio</b>	400.00
<b>Adquisición de software</b>	0.00 (*)
<b>Empastado de proyecto</b>	250.00
<b>Impresiones</b>	300.00
<b>Logística</b>	300.00
<b>Traslados</b>	200.00
<b>Internet</b>	200.00
<b>Refrigerios</b>	200.00
<b>Pagos diversos</b>	200.00
<b>TOTAL</b>	<b>2050.00</b>

(\*) El paquete estadístico Epi Info es de acceso libre y abierto; mientras que la licencia utilizada para Microsoft Excel 2016 ®, es una de tipo personal y de propiedad del tesista.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-386.
2. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *The Lancet* 2017;389(10071):847–60.
3. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(1):16–27.
4. Amadou A, Torres-Mejía G, Hainaut P, Romieu I. Breast cancer in Latin America: global burden, patterns, and risk factors. *Salud Publica Mex* 2014;56(5):547–54.
5. Di Sibio A, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Female breast cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiology* 2016;44:S110–20.
6. Justo N, Wilking N, Jönsson B, Luciani S, Cazap E. A Review of Breast Cancer Care and Outcomes in Latin America. *Oncologist* 2013;18(3):248–56.
7. Piñeros M, Ramos W, Antoni S, Abriata G, Medina LE, Miranda JJ, et al. Cancer patterns, trends, and transitions in Peru: a regional perspective. *Lancet Oncol* 2017;18(10):e573–86.
8. International Agency for Research on Cancer. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, Peru, females, all ages. GLOBOCAN 2018. [Internet]. 2018 Extraído el 19 nov 2018. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
9. Milosevic M, Jankovic D, Milenkovic A, Stojanov D. Early diagnosis and detection of breast cancer. *Technol Health Care* 2018;26(4):729–59.
10. Wang L. Early Diagnosis of Breast Cancer. *Sensors (Basel)* 2017;17(7).

11. Gur D, Sumkin JH. Screening for Early Detection of Breast Cancer: Overdiagnosis versus Suboptimal Patient Management. *Radiology* 2013;268(2):327–8.
12. D’Orsi C, Mendelson E, Morris E. Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS. 5ª ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2012.
13. Lee CI, Bassett LW, Lehman CD. Breast Density Legislation and Opportunities for Patient-centered Outcomes Research. *Radiology* 2012;264(3):632–6.
14. Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, Geller BM, Yankaskas BC, Lehman CD, et al. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155(8):493–502.
15. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003;138(3):168–75.
16. Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental. Analisis Situacional de Salud. Hospital Nacional Sergio Bernales. [Internet] 2014.Extraido el 20 de nov del 2018.Disponible en : <http://www.hnseb.gob.pe/epi/descargas/2014/ASIS-2014.pdf>
17. Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental. Casos de Cancer de Mama. 2017;
18. Ministerio de Salud, Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Plan nacional para la prevención y control de cáncer de mama en el Perú 2017- 2021 (R.M. N° 442-2017/MINSA) [Internet] 2017.Extraido el 21 de nov del 2018 .Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf>
19. Rivera-Franco MM, Leon-Rodriguez E. Delays in Breast Cancer Detection and Treatment in Developing Countries. *Breast Cancer (Auckl)* [Internet] 2018 Extraido el 21 de nov del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5802601/>

20. Lehman CD, White E, Peacock S, Drucker MJ, Urban N. Effect of age and breast density on screening mammograms with false-positive findings. *American Journal of Roentgenology* 1999;173(6):1651–5.
21. Nelson HD, O'Meara ES, Kerlikowske K, Balch S, Miglioretti D. Factors Associated with Rates of False-positive and False-negative Results from Digital Mammography Screening: An Analysis of Registry Data. *Ann Intern Med* 2016;164(4):226–35.
22. Fondo Intangible Solidario de Salud. Consolidado general de transferencia por unidad ejecutora segun categoria presupuestal y actividad. Calendario marzo 2017. RJ 044-2017/SIS. 2017;
23. Rebolj M, Assi V, Brentnall A, Parmar D, Duffy SW. Addition of ultrasound to mammography in the case of dense breast tissue: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2018;118(12):1559–70.
24. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Service Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016. Extraído el 22 de nov del 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343793/>
25. Cabrera Orellana K, Guerrero Altamirano E. Validez y concordancia de la mamografía y ecografía en el diagnóstico de Cáncer de Mama de las pacientes atendidas en el Instituto de Cáncer (SOLCA). Cuenca, 2014-2016 [Internet]. 2018.Extraído el 22 nov del 2018. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/30482>
26. Klevos GA, Collado-Mesa F, Net JM, Yepes MM. Utility of supplemental screening with breast ultrasound in asymptomatic women with dense breast tissue who are not at high risk for breast cancer. *Indian J Radiol Imaging* 2017;27(1):52–8.

27. Destounis S, Arieno A, Morgan R. New York State Breast Density Mandate: Follow-up Data With Screening Sonography. *J Ultrasound Med* 2017;36(12):2511–7.
28. Wilczek B, Wilczek HE, Rasouliyan L, Leifland K. Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: Report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program. *Eur J Radiol* 2016;85(9):1554–63.
29. Giger ML, Inciardi MF, Edwards A, Papaioannou J, Drukker K, Jiang Y, et al. Automated Breast Ultrasound in Breast Cancer Screening of Women With Dense Breasts: Reader Study of Mammography-Negative and Mammography-Positive Cancers. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206(6):1341–50.
30. Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G, Durando M, Tosto S, Monetti F, et al. Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts: Interim Report of a Prospective Comparative Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(16):1882–8.
31. Berg WA, Bandos AI, Mendelson EB, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED. Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer: Analysis From ACRIN 6666. *J Natl Cancer Inst [Internet]* 2015.Extraído el 22 de nov del 2018 .Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5943835/>
32. Scheel JR, Lee JM, Sprague BL, Lee CI, Lehman CD. Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):9–17.
33. Weigert JM. The Connecticut Experiment; The Third Installment: 4 Years of Screening Women with Dense Breasts with Bilateral Ultrasound. *The Breast Journal* 2017;23(1):34–9.
34. Hwang J-Y, Han B-K, Ko EY, Shin JH, Hahn SY, Nam MY. Screening Ultrasound in Women with Negative Mammography: Outcome Analysis. *Yonsei Med J* 2015;56(5):1352–8.

35. Garay Calderón E. Ecografía mamaria complementaria en mamas mamográficamente densas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2014 [Internet]. 2015. Extraído el 22 de nov del 2018. Disponible en: <http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/handle/usmp/1290>
36. Barrios E, Garau M, Barrios E, Garau M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *Anales de la Facultad de Medicina* 2017;4(1):7–161.
37. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest* 2007;117(11):3155–63.
38. Sever R, Brugge JS. Signal transduction in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(4):a006098.
39. Björnström L, Sjöberg M. Mechanisms of Estrogen Receptor Signaling: Convergence of Genomic and Nongenomic Actions on Target Genes. *Mol Endocrinol* 2005;19(4):833–42.
40. Renoir J-M, Marsaud V, Lazennec G. Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics. *Biochemical Pharmacology* 2013;85(4):449–65.
41. Roskoski R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacological Research* 2014;79:34–74.
42. Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers* 2017;9(5):52.
43. Slattery ML, Kerber RA. A Comprehensive Evaluation of Family History and Breast Cancer Risk: The Utah Population Database. *JAMA* 1993;270(13):1563–8.
44. Narod SA. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2010;7(12):702–7.
45. Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 mutations and breast cancer. *Discov Med* 2011;12(66):445–53.

46. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis* 2018;5(2):77–106.
47. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R. Breast cancer. Version 2.2017 [Internet]. En: National Comprehensive cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). NCCN; 2017.Extraído el 23 de noviembre del 2018.Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
48. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih Y-CT, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA* 2015;314(15):1599–614.
49. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA* 2015;314(15):1615–34.
50. Yaffe MJ. AAPM tutorial. Physics of mammography: image recording process. *Radiographics* 1990;10(2):341–63.
51. Muir BB, Kirkpatrick AE, Roberts MM, Duffy SW. Oblique-view mammography: adequacy for screening. Work in progress. *Radiology* 1984;151(1):39–41.
52. Wald NJ, Murphy P, Major P, Parkes C, Townsend J, Frost C. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *BMJ* 1995;311(7014):1189–93.
53. Mahesh M. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: digital mammography: an overview. *Radiographics* 2004;24(6):1747–60.
54. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353(17):1773–83.
55. Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening

- program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology* 2007;244(3):708–17.
56. Brancato B, Bonardi R, Catarzi S, Iacconi C, Risso G, Taschini R, et al. Negligible advantages and excess costs of routine addition of breast ultrasonography to mammography in dense breasts. *Tumori* 2007;93(6):562–6.
  57. Hille H, Vetter M, Hackelöer BJ. The accuracy of BI-RADS classification of breast ultrasound as a first-line imaging method. *Ultraschall Med* 2012;33(2):160–3.
  58. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet* 2017;389(10074):1134–50.
  59. Freer PE. Mammographic Breast Density: Impact on Breast Cancer Risk and Implications for Screening. *RadioGraphics* 2015;35(2):302–15.
  60. Radiology (ACR) RS of NA (RSNA) and AC of. Mammography (Mammogram) [Internet]. 2018 .Extraido el 24 de noviembre del 2018.Disponible en: <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=mammo>
  61. Stavros AT. Breast Ultrasound. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
  62. Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Front Public Health* [Internet] 2017.Extraido el 24 nov del 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5701930/>
  63. Drake C, Levine RA. Sensitivity, specificity and other diagnostic measures with multiple sites per unit. *Contemp Clin Trials* 2005;26(2):252–9.
  64. Silva Fuente-Alba C, Molina Villagra M. Likelihood ratio (razón de verosimilitud): definición y aplicación en Radiología. *Revista Argentina de Radiología* 2017;81(3):204–8.
  65. Carreira Gómez MC, Estrada Blan MC. Mama densa, ¿qué debemos saber? Implicaciones en el cribado. *Radiologia* 2016;58(6):421–6.
  66. Servicio de Diagnóstico por Imagenes, Hospital Nacional Sergio Bernales. Guía Técnica de Procedimiento para la Realización de Ecografía de Mamas. 2016;

# ANEXOS

## 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
EFFECTIVIDAD DE LA ECOGRAFIA EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA CON ACR-BIRADS C-D. HOSPITAL NACIONAL SERGIO E. BERNALES 2018	¿Cuál es la efectividad del uso de ecografía mamaria en forma concomitante con la mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con ACR-BIRADS C y D del Hospital Nacional Sergio E. Bernales-2018?	<p><b>objetivos generales</b></p> <p>Evaluar la efectividad del uso de ecografía mamaria en forma concomitante con la mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con ACR-BIRADS C y D del Hospital Nacional Sergio E. Bernales-2018</p> <p><b>objetivos específicos</b></p> <p>Evaluar el valor diagnóstico [sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), likelihood ratio positivo (LR +) y likelihood ratio negativo (LR-)] del uso de ecografía mamaria en forma concomitante con la mamografía en el diagnóstico de cáncer de</p>	<p><b>hipotesis general</b></p> <p>El uso de ecografía mamaria en forma concomitante con la mamografía es efectiva para el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con ACR-BIRADS C y D del Hospital Nacional Sergio E. Bernales-2018, con una tasa de detección aproximada de 2-4 casos por cada 1000 mujeres evaluadas.</p> <p><b>hipotesis específicas</b></p> <p>El uso de ecografía mamaria en forma concomitante con la mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con ACR-BIRADS C y D tiene una sensibilidad de aproximadamente 95%, una especificidad de 85%, un VPP + de 90% un VPP- de 80%, un LR+</p>	Enfoque cuantitativo, estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectiva y longitudinal	<p><b>población de estudio</b></p> <p>Todas las mujeres mayores de 35 años, con una densidad mamaria clasificada mamograficamente en ACR-BIRADS C o D, que llegan al servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Nacional Sergio Bernales, con indicación de ecografía mamaria, desde el 01 de Enero del 2017 al 31 de Diciembre del 2017.</p> <p><b>procesamiento y análisis de los datos</b></p> <p>Se elaborará una base de datos con la información recolectada y luego se procederá a realizar estadística descriptiva (promedios o medianas con desviación estándar o rangos intercuantiles; así como, frecuencias absolutas y porcentajes)</p> <p>La información será presentada en tablas y gráficos con ayuda de los programas Microsoft Excel</p>	<p>Historias Clínicas</p> <p>Informes de mamografías</p> <p>Informes de ecografías mamarias.</p>

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
		<p>mama en pacientes con ACR-BIRADS C y D del Hospital Nacional Sergio E. Bernales-2018</p> <p>Determinar el valor diagnóstico [sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), likelihood ratio positivo (LR +) y likelihood ratio negativo (LR-)] del uso de mamografía como método de diagnóstico de cáncer de mama de acuerdo a clasificación ACR-BIRADS en pacientes del HNSB</p> <p>Estimar la frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama doce meses después de la realización de ecografía mamaria por clasificación ACR-BIRADS.</p> <p>Determinar las características clínico-epidemiológicas</p>	<p>de 5 – 10 y un LR- de 0.1-0.2.</p> <p>El uso de mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con ACR-BIRADS C y D tiene una sensibilidad de aproximadamente 90%, una especificidad de 80%, un VPP + de 80% un VPP- de 70%, un LR+ de 3 – 5 y un LR- de 0.1-0.2.</p> <p>La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama doce meses después del tamizaje en mujeres con mamas mamograficamente densas es de un 10%, y se incrementa al 20% en mujeres con densidad mamaria ACR-BIRADS D.</p> <p>Las pacientes con clasificación de densidad mamaria ACR-BIRADS C y D son mujeres con edades entre 40-50 años, procedentes de Lima Norte, la mayoría con SIS vigente, y en un 10% con historia familiar de cáncer de mama.</p>		2016 ® y Epi-Info 7° versión ®.	

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
		as (edad, procedencia, condición de aseguramiento, historia familiar) de las pacientes con clasificación de densidad mamaria ACR-BIRADS C y D.				

**2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Edad: \_\_\_\_\_ años

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Seguro de Salud**

- a) Seguro Integral de Salud
- b) EsSalud
- c) Fuerzas Armadas y Policiales
- d) Privado

**Lugar de Procedencia (Distrito)**

\_\_\_\_\_

**Fecha del Tamizaje**

Mamografía: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ecografía mamaria: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Densidad Mamaria**

- a) ACR-BIRADS C
- b) ACR-BIRADS D

**Mamografía**

BIRADS: \_\_\_\_\_

 Examen Positivo Examen Negativo**Mamografía y Ecografía**

BIRADS (Ecográfico): \_\_\_\_\_

 Examen Positivo Examen Negativo**Diagnóstico de cáncer de mama** Sí No