



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

GAMMAGRAFÍA ÓSEA Y METÁSTASIS ÓSEA EN CÁNCER DE
MAMA
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2016

PRESENTADA POR
MARGHIA GIOVANNA VÉLEZ ARAUJO

ASESOR
DRA. GEZEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA
NUCLEAR

LIMA – PERÚ

2017



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**GAMMAGRAFÍA ÓSEA Y METÁSTASIS ÓSEA EN CÁNCER DE MAMA
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2016**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA
NUCLEAR**

**PRESENTADO POR
MARGHIA GIOVANNA VÉLEZ ARAUJO**

**ASESOR
DRA. GEZEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**LIMA, PERÚ
2017**

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	3
1.4.1. Importancia	3
1.4.2. Viabilidad	4
1.5 Limitaciones	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definición de términos básicos	13
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	15
3.1 Formulación de la hipótesis	15
3.2 Variables y su operacionalización	15
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	16
4.1 Diseño metodológico	16
4.2 Diseño muestral	16
4.3 Técnica de recolección de datos	17
4.4 Procesamiento y análisis de datos	17

4.5 Aspectos éticos	18
CRONOGRAMA	19
	ii
FUENTES DE INFORMACIÓN	20
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Las neoplasias constituyen un problema de salud pública en el Perú y en el mundo dado la magnitud de la mortalidad que ocasiona, así como por la inhabilidad que ocasiona. ¹

Alrededor del 90% de los pacientes con cáncer en el mundo, mueren por complicaciones producto de la metástasis en diferentes órganos; el 65-75% afecta al hueso como tejido diana en los casos de carcinoma de mama, donde la mediana de supervivencia se estima entre 24 a 36 meses. ²

Se calcula una incidencia anual de un millón de nuevos casos de cáncer diagnosticados en los Estados Unidos de Norteamérica. Aproximadamente cuatrocientos mil fallecen al año por esa causa; de éstos entre 30% y 70% presentan metástasis óseas. ³

Con respecto al compromiso de distintos huesos, el análisis de dos mil pacientes fallecidos por cáncer con metástasis óseas, demostró la siguiente distribución: vértebra 69%, pelvis 41%, fémur (especialmente cadera) 25%, cráneo 14% y extremidad superior 12%. ³

En el Perú la proyección de mortalidad por enfermedades neoplásicas para el 2020 se duplicara en función a los casos diagnosticados en 2005.⁴

De la misma manera; el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú (INEN), realiza la proyección de casos nuevos al año 2025 y estima que se diagnosticaran aproximadamente 51 695 de cáncer (22% más que el año 2008).

⁵

Según estadísticas del INEN, el 2015 se registró la atención de 12 299 casos nuevos de cáncer, de los cuales el 62% corresponden a mujeres. La incidencia de neoplasias de cérvix y mama encabezan la lista y representan el 39,5% del total de casos en las mujeres y el 24,3% de los casos en general.

Según resultados de la encuesta el 2016, ⁶ el 89,9% de la población entre 15 a 59 años de edad, piensan que el cáncer es prevenible. La mayor proporción se da en población de Lima metropolitana (93,7%) y en el Resto Costa (91,0%). Un menor porcentaje se registró en la Sierra y Selva (87,3% y 88,2% respectivamente). El concepto de percepción del cáncer como una enfermedad prevenible se refiere a que la población reconoce que existen actividades que se pueden realizar para evitar la aparición del cáncer o para un diagnóstico precoz. Dado que esta enfermedad es de gran heterogeneidad clínica y biológica, se debe identificar qué grupos de pacientes tienen un mayor riesgo de metástasis ósea, su reconocimiento puede contribuir a la toma de decisiones en el manejo y tratamiento de las pacientes. La medicina nuclear juega un papel importante en la evaluación de la extensión inicial y respuesta al tratamiento de las metástasis óseas. La gammagrafía ósea es la prueba que forma parte fundamental en la valoración y estadificación de pacientes afectados de procesos malignos, y sigue siendo uno de los métodos más sensibles en la detección de las metástasis óseas, toda vez que entre otras características, está más disponible en el mercado y permite visualizar todo el esqueleto en una sola prueba.

En el servicio de Medicina Nuclear del HNERM, la gammagrafía ósea es el estudio más frecuente y la población predominante son los pacientes oncológicos, de los cuales un gran número tienen diagnóstico de cáncer de mama.

Debido a la limitada evidencia científica actual en el HNERM y en el Servicio de Medicina Nuclear de estudios realizados de metástasis óseas evidenciados por gammagrafía ósea en pacientes con cáncer de mama, ni estudios que demuestren las localizaciones más frecuentes de metástasis óseas en estos pacientes, se decidió realizar el presente estudio.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las localizaciones más frecuentes de metástasis ósea evidenciados en la gammagrafía ósea en pacientes con cáncer de mama del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2016?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar las localizaciones más frecuentes de metástasis ósea evidenciados en la gammagrafía ósea en pacientes con cáncer de mama del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2016.

1.3.2 Objetivos específicos

Identificar el estadio clínico del cáncer de mama con el que llegan al servicio de Medicina Nuclear las pacientes con metástasis ósea al momento del diagnóstico. Valorar el tipo histológico de cáncer de mama más frecuente de las pacientes con diagnóstico de metástasis ósea.

Definir el subtipo de cáncer de mama más frecuente de las pacientes con diagnóstico de metástasis ósea.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

El conocimiento de la posible afectación del esqueleto en un paciente con cáncer de mama puede ser esencial para poder realizar un tratamiento adecuado. Es por ello que el propósito de la gammagrafía ósea en esta indicación es el identificar de forma precoz una posible afectación ósea, determinar la extensión de dicha afección, conocer la existencia de posibles complicaciones derivadas como son dolor, fracturas patológicas, y/o compresión medular, evaluar la respuesta al tratamiento y servir como guía en la biopsia para obtener una confirmación diagnóstica.

La calidad de vida de las pacientes se ve afectada gravemente por las metástasis óseas, disminuyendo la supervivencia a un año en la mayoría de los casos. Es por esta razón que esta complicación en la evolución del adenocarcinoma de mama debe estar presente en todo el equipo multidisciplinario tratante.

Dado que el cáncer de mama es una enfermedad de gran heterogeneidad clínica y biológica, se debe identificar qué grupos de pacientes tienen un mayor riesgo de metástasis ósea, el reconocimiento de esto puede contribuir a la toma de

decisiones en el manejo y tratamiento de las pacientes, con el fin de mejorar la calidad de vida de las pacientes y su expectativa de vida.

1.4.2 Viabilidad

En el planteamiento de este trabajo se parte de la opinión que las pacientes con metástasis ósea tienen mayor riesgo de recaída, o en definitiva a una menor supervivencia.

El Servicio de Medicina Nuclear del HNERM no cuenta con estudios de investigación realizados en pacientes con cáncer de mama, que muestren las características más frecuentes de estas metástasis ósea, por lo que la presente investigación permitirá caracterizarlo. El estudio es viable en la medida que contribuirá para la estadística y posteriores estudios relacionados con esta patología, ya que contribuirá con la toma de decisiones en el manejo y tratamiento de las pacientes, con el objetivo principal de contribuir a la mejora de la calidad de vida y por ende a las expectativas de vida de las pacientes que acuden al hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

El estudio es viable toda vez que se cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para su ejecución y se cuenta con un clima propicio actitud favorable hacia la investigación en el servicio de Medicina Nuclear del hospital para la investigación; además de que el investigador está motivado para publicar el artículo correspondiente en la revista Horizonte Médico de la FMH-USMP.

Finalmente, el presupuesto de la investigación es accesible a los recursos personales del graduando.

1.5 Limitaciones

La validez de este trabajo se limita a las pacientes con cáncer de mama que acuden al servicio de Medicina Nuclear del hospital Edgardo Rebagliati Martins. También hay limitaciones bibliográficas, pues las investigaciones nacionales son escasas. La muestra será representativa, se realizará a todas las pacientes con cáncer de mama con gammagrafía ósea positiva realizada en 2016. Los resultados de la investigación no podrán generalizarse, porque la muestra será no probabilística y serán solo válidos para el servicio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2013, Caglar *et al.*, realizaron un estudio con el objetivo de examinar el valor de la Tomografía por Emisión de Positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa y de la Tomografía Axial Computarizada FDG-PET/TAC para la detección de metástasis ósea en pacientes con cáncer de mama y evaluar si el rastreo con GO proporciona información adicional. El grupo de estudio estuvo integrado por 150 pacientes, media de edad 52 años (rango 27-85) con cáncer de mama y sospecha de metástasis óseas. Todas las pacientes tenían FDGPET/TAC y GO con o sin SPECT/TAC en un plazo de seis semanas. La sensibilidad de la FDG-PET/TAC para la detección de metástasis óseas fue del 97,6% en comparación con el 89,5%, para la SPECT/TAC. En 57 pacientes, la FDG-PET/TAC identificó correctamente metástasis adicionales pulmonares, hepáticas, ganglios linfáticos y partes blandas, no detectadas por GO. Se concluyó que FDGPET/TAC es superior a la GO con o sin SPECT/TAC ⁸

En 2010, Lobos *et al.*, realizaron un estudio con el objetivo de determinar la sobrevida ante la presencia de metástasis ósea. Realizado entre los años 2003 al 2010 y que incluyeron a 822 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. La cohorte expuesta tiene diagnóstico cintigráfico de metástasis ósea, y la de control no tenía metástasis óseas. El estudio mostró que el 8,88% del total de pacientes, presentó metástasis ósea, con una mortalidad del 74% y la mortalidad de pacientes sin metástasis llegó al 16,69% ($p < 0,01$). Se concluyó que la que la diferencia de sobrevida entre pacientes con y sin metástasis ósea es significativa, lo que implica una disminución en la supervivencia y la calidad de vida.⁹

En 2008, Fernández *et al.*, realizaron un estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de las metástasis óseas, número, localización y el tratamiento empleado para la sobrevida global. Se realizó entre los años 1996 – 2005, mediante revisión de los expedientes clínicos de 1 610 pacientes femeninas con diagnóstico de adenocarcinoma y metástasis ósea. Se encontraron 200 casos

con metástasis óseas, diagnosticadas en 90% mediante gammagrafía ósea. La enfermedad metastásica ósea fue múltiple en el 55% de los casos. A todas las pacientes se les aplicó radioterapia. La localización predominante de la metástasis estuvo localizada en columna vertebral en un 33%. La supervivencia global fue de un año. Llegaron a la conclusión que la metástasis ósea en cáncer de mama es una expresión clínica frecuente y de mal pronóstico.¹⁰

En 2006, Vicent *et al.*, presentan el artículo denominado Las metástasis óseas del cáncer; en el que pone de manifiesto que el hueso es el tejido diana de metástasis en el 95% de los pacientes con mieloma múltiple, el 75% de los pacientes con cáncer de mama y próstata y un 30-40% en los pacientes con cáncer de pulmón. Esta afección por el tejido óseo es explicada de un lado, por la irrigación propia de los huesos, especialmente del compartimento medular donde resulta fácil que las células queden retenidas en las amplias sinusoides vasculares. Los autores hacen referencia a diversos estudios que sustentan que las metástasis a hueso pueden ser osteolíticas, las más frecuentes y osteoblásticas, donde las células tumorales inducen una formación ectópica de hueso reticular. Las técnicas diagnósticas más frecuentemente utilizadas incluyen la radiografía, la gammagrafía con tecnecio-99, la Tomografía Axial Computerizada (TAC) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN).¹¹

En 2007, Martínez del Valle *et al.*, en el artículo titulado Técnicas de imágenes en el diagnóstico de metástasis óseas - Málaga muestra que la gammagrafía ósea (GO) es la prueba de medicina nuclear que forma parte fundamental en la valoración y estadificación de pacientes afectados de procesos malignos, y sigue siendo uno de los métodos más sensibles en la detección de las metástasis óseas, toda vez que entre otras características, presenta gran disponibilidad y permite visualizar todo el esqueleto en una sola prueba en un tiempo y a costos razonables.¹²

2.2 Bases teóricas de la investigación

Bases clínicas del cáncer de mama

Es el carcinoma más frecuente en la mujer occidental y la causa principal de muerte en mujeres en países desarrollados, cuya incidencia se está incrementando en países asiáticos. En EE.UU. es la neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres. ¹³

Según cifras de la IARC, en 2012 se proyectó un total de 1 671 149 casos nuevos en todo el mundo. Esta cifra corresponde al 25,1% de todos los casos de cáncer, exceptuando los casos de cáncer de piel no melanoma. En América la incidencia es de 408 281 (28,6%), con una mortalidad de 92 058 (14,9%). ²

En Perú, según el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en el periodo 2006-2011, el 16,6% (11 271) correspondió a pacientes con cáncer de mama, el grupo etario encontrado correspondió mayores de 50 años (80/100 000). Siendo esta neoplasia la tercera causa de muerte por cáncer, con una supervivencia de 70% a los cinco años. En Perú, se diagnostica cáncer a pacientes en estadios avanzados en aproximadamente un 40% reduciendo las posibilidades terapéuticas y resultando en peor pronóstico. La edad al diagnóstico en promedio es a los 54 años y a la muerte 58,4 años. ¹⁵

En el 5% al 10% de todas las neoplasias, se asocian a factores hereditarios, transmitidos a través de alteraciones cromosómicas y el resto de forma esporádica asociado a factores ambientales y genéticos. La inactivación o mutación del BRCA1, situado en el cromosoma 17 en el brazo largo, puede aumentar la predisposición para cáncer de mama principalmente en premenopáusicas. El BRCA2, situado en el cromosoma 13q, parece estar relacionado con cáncer de mama en mujeres jóvenes y en hombres. Con el diagnóstico histológico, se realiza la estadificación usando la clasificación TNM para cáncer de mama, los que incluyen: cáncer in situ y los estadios I, IIA y IIB, y los localmente avanzados, estadios IIIA, IIIB, IIIC y IV. El carcinoma de mama se clasifica en: in situ o intraductal e invasor o infiltrante, dependiendo de si atraviesa o no la membrana basal de la célula el componente maligno. Esto es

importante para determinar la supervivencia global y libre de enfermedad, y tratamiento que se debe realizar.¹³

Los tipos histológicos son: ductal, lobulillar, papilar, medular, coloide, tubular, apocrino, adenoide quístico, siendo los más frecuentes los ductales y lobulillares. Existen cuatro subtipos de cáncer de mama:

Luminal A: subtipo con receptores de hormonas (ya sea de estrógenos, de progesterona o ambos) positivos y HER2 negativo.

Luminal B: subtipo con receptores de hormonas (ya sea de estrógeno, de progesterona o ambos) positivos y receptores HER2 positivo.

Tipo basal: subtipo con receptores de hormonas negativos y HER2 negativo (también llamado cáncer de mama triple negativo); los investigadores descubrieron que el cáncer de mama de tipo basal es muy diferente de los otros tres tipos de cáncer de mama y que se parece más al cáncer de ovario y a un tipo de cáncer de pulmón.

Con exceso de receptores HER2: subtipo con receptores de hormonas negativos y HER2 positivo.²⁶

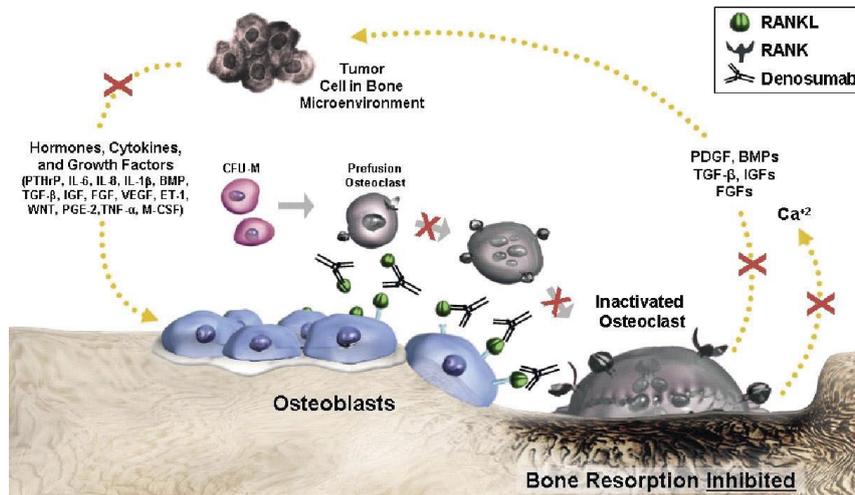
El tratamiento para el control local, se realiza mediante cirugía y radioterapia; para el control a distancia o sistémico se realiza quimioterapia y/o hormonoterapia.¹³

Bases clínicas de la metástasis ósea

Las metástasis óseas son una característica común en el cáncer avanzado en general, y en especial en el cáncer de mama (CaM) y de próstata (CaP) debido a su gran prevalencia y su particular importancia clínica.¹⁶

Las hipótesis antiguas basadas en el proceso de metástasis en general y metástasis ósea particularmente, se aclararon con el descubrimiento de la ruta metabólica RANK/RANKL. Es así que a fines de los años noventa, se identificó la osteoprotegerina (OPG) y su función mediadora en la interacción osteoblasto-osteoclasto. OPG, por su parte, tiene la capacidad de unirse a RANKL bloqueándolo e inhibiendo la resorción ósea osteoclástica. Consecuentemente, la densidad mineral ósea sería el resultado final de una compleja sucesión de interacciones celulares entre osteoblastos y osteoclastos a través de la ruta

Figura 1: Círculo vicioso entre célula tumoral-osteoblasto-osteoclasto-célula tumoral y mecanismo de acción de denosumab



Fuente: Doll A, García M, Rigau M, *et al.*, *Biología molecular de las metástasis óseas*. Arch. Esp. Urol. 2013; 66 (5): 463-474

La vía de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) es la otra vía de transducción de señal implicada en la lisis ósea. Las dos vías están interconectadas, como en los casos de tumor de células gigantes en los que la PTHrP incrementa la expresión de RANKL en células del estroma tumoral. A su vez, el equilibrio relativo entre OPG y RANKL viene determinado por el aumento de síntesis de RANKL generado por la PTHrP y otras citocinas prorresortivas. La interacción paracrina entre las células tumorales presentes en el microambiente óseo con los osteoblastos, a través de la secreción de múltiples citocinas y en particular de PTHrP, la posterior interacción entre osteoblastos y osteoclastos, a través del sistema RANK/RANKL, y la interacción final entre osteoblastos y células tumorales, a través de diversos factores de crecimiento, conforman el círculo vicioso (figura 1).¹⁶

El carcinoma mamario es la proliferación maligna de células del epitelio en conductos o lobulillos mamarios, estas células tienen la capacidad de diseminarse a cualquier sitio del organismo, siendo la zona más frecuente de metástasis el hueso, presentándose en el 26 al 50% de los casos, empeorando

el pronóstico. La presencia de metástasis se encuentra en aproximadamente 75% de los pacientes que fallecen a raíz de esta patología.⁹

La localización más frecuente de metástasis ósea se encontraron en parrilla costal con 77,03%, columna vertebral (64,86%), pelvis (41,11%) y extremidad inferior (36,71%) (Tabla 1).⁹

Tabla1. Localización de metástasis ósea en cáncer de mama por frecuencia

Localizaciones de metástasis ósea	
Parrilla costal	77,03%
Columna vertebral	64,86%
Pelvis	41,11%
Extremidad inferior	36,71%
Cráneo	28,38%
Extremidad superior	21,52%

Fuente: Lobos A., Olmedo V., Ortiz E, *et al.* Sobrevida de pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea. Rev Chil Cir. Diciembre 2013; 65 (6): 489-494

La localización más frecuente de metástasis a distancia del cáncer de mama es el esqueleto, representando el primer lugar de asentamiento en el 26-50% de las pacientes. Entre el 30 y el 85% de las pacientes con dicho cáncer desarrollarán metástasis óseas durante el transcurso de su enfermedad; la afectación del 5-10% se dará en estadios prematuros y llegará hasta el 70% en casos avanzados. Dentro de las localizaciones más comunes donde podemos encontrar dichas lesiones están la columna vertebral y las pelvis, seguidas de la parrilla costal, el cráneo y el fémur.¹⁰

La probabilidad de supervivencia a los 60 meses en el grupo libre de enfermedad metastásica es de 82,61% y sobre los 84 meses es de 78,51%. Por otra parte, la probabilidad de supervivencia a los 24 meses es de 25,35% en el grupo con metástasis ósea, a los 60 meses es de 22,36%, y sobre los 84 meses de 14,8%, lo cual implica una diferencia significativa ($p < 0,01$) entre ambos grupos (Tabla 2).⁹

Tabla 2. Sobrevida de pacientes con metástasis ósea en carcinoma de mama

	% Pacientes vivos
Pacientes sin metástasis ósea (n = 749)	
6 meses	98,9%
12 meses	96,8%
24 meses	91,87%
48 meses	84,86%
60 meses	82,61%
> 84 meses	78,51%
Pacientes con metástasis ósea (n = 73)	
6 meses	89,04%
12 meses	85,6%
18 meses	77,32%
24 meses	67,94%
48 meses	30,6%
60 meses	22,36%
> 84 meses	14,8%

Fuente: Lobos A., Olmedo V., Ortiz E, *et al.* Sobrevida de pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea. Rev Chil Cir. Diciembre 2013; 65 (6): 489-494

Bases clínicas de la gammagrafía ósea

El estudio de gammagrafía ósea constituye una técnica de imagen, que permite una valoración del estado funcional óseo, está indicada en patologías osteoarticulares, tumores óseos, metástasis y diversos procesos benignos.¹⁷

La gammagrafía ósea (GO) es la prueba de medicina nuclear que forma parte fundamental en la valoración y estadificación de pacientes afectados de procesos malignos, y sigue siendo uno de los métodos más sensibles en la detección de las metástasis óseas ya que, entre otras características, presenta gran disponibilidad y permite visualizar todo el esqueleto en una sola prueba en un tiempo y con un coste razonables.⁸

El radiofármaco más utilizado para la GO es el Tc-99m-difosfonato. Si bien el mecanismo de acción de los polifosfonatos no está totalmente aclarado, se cree que, a través del grupo fosfórico por quimioabsorción, reaccionan sobre el calcio de la hidroxiapatita de la superficie ósea. La captación de difosfonatos marcados, como el Tc-99m-metilen difosfonato o el Tc-99m-oxidronato, depende no sólo de aporte sanguíneo, sino que el mecanismo más importante va a depender de la

actividad osteoblástica local. Tan sólo es necesario un 5-10% de variabilidad entre el cociente lesión frente a tejido óseo normal para que se detecten cambios gammagráficos. Es por ello que dichos hallazgos pueden diagnosticarse de 2-18 meses antes que por técnicas radiográficas simples, hecho que le confiere que se trate de la modalidad inicial de diagnóstico en los pacientes con riesgo elevado de metástasis óseas de origen esclerótico como son el carcinoma de mama, próstata y pulmón. La sensibilidad global de la técnica oscila entre un 62 y un 100% con una especificidad del 78-100%. La ventaja de la GO es para detección precoz. La técnica de imagen más comúnmente utilizada para el diagnóstico de dichas metástasis y, por tanto, considerada como prueba de cribaje o selección es la GO. ¹²

2.3 Definición de términos básicos

Gammagrafía ósea: Es una técnica de imagen funcional que ofrece una imagen de la actividad metabólica del hueso. Se usan como trazadores derivados del difosfonato marcados con Tc-99m. La captación ósea es proporcional a dos fenómenos: actividad osteoblástica, perfusión sanguínea local. Siendo captado fisiológicamente por el tejido óseo, de forma variable, en las distintas zonas esqueléticas. ¹⁸

Radiofármaco: Preparado que contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos).¹⁹

Tc-99m MDP: Es el radiofármaco de elección para gammagrafía ósea, el metilendifosfonato ha demostrado claras ventajas respecto a otros difosfonatos. El radiofármaco se administra por vía intravenosa y alcanza al hueso a través de la circulación sanguínea, incorporándose, por la acción de los osteoblastos y mediante el fenómeno químico de la adsorción, a la hidroxapatita del componente mineral del hueso, y solo en pequeño porcentaje a su matriz orgánica. Por lo tanto la intensidad de la captación depende de dos factores: el grado de vascularización ósea, el grado de actividad osteoblástica. Alrededor del 50-60% de la dosis de Tc99m-MDP administrada se deposita en el esqueleto, el resto se elimina por orina. El aclaramiento sanguíneo es rápido, de modo que a las 3-4 h sólo queda en sangre alrededor del 10% de la dosis administrada.²⁰

Metástasis ósea: Depósito de células cancerosas en el hueso secundario a una neoplasia. ¹²

Cáncer de mama: Es la proliferación maligna de células del epitelio de conductos o lobulillos mamarios, estas células poseen la capacidad de diseminarse a cualquier sitio del organismo.¹⁵

CAPÍTULO III. HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

El presente estudio por su formulación metodológica no incluye hipótesis.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de categorías	Medio de verificación
Metástasis Ósea	Depósito de células cancerosas en el hueso secundario a una neoplasia.	cualitativa	Hipercaptación del radiotrazador	nominal	Área focal única. Áreas focales múltiples. Afectación difusa. Áreas fotopénicas. Reacción de llamada.	Presente Ausente	Informe de gammagrafía ósea
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la atención médica.	cuantitativa	años	De intervalo	20 a 70		Documento nacional de identidad
Tipo histológico del cáncer de mama	Características de la muestra del tumor en el estudio anatómico-patólogo.	Cualitativa	Presencia de cáncer de mama.	Nominal	Carcinoma ductal Infiltrante Carcinoma lobulillar infiltrante Otros	Presente Ausente	Informe histológico
Subtipos de cáncer de mama	Características de la muestra del tumor en el estudio Inmuno-histoquímico	Cualitativa	Presencia de cáncer de mama.	Nominal	Luminal A Luminal B Her 2 Triple negativo	Presente Ausente	Informe Inmuno-histoquímico
Estadificación del cáncer de mama	Extensión de la enfermedad.	Cualitativa	Órganos comprometidos por la enfermedad	Ordinal	EC I A EC I B EC II A EC II B EC III A EC III B EC IIIC EC IV	Presente Ausente	Clasificación TNM de cáncer de mama

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

El estudio es observacional, de tipo descriptivo y transversal.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con cáncer de mama que se realizaron gammagrafía ósea en el Servicio de medicina nuclear del HNERM de 2016.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama con gammagrafías óseas positivas de metástasis óseas.

Muestreo o selección de la muestra

Para el tamaño de muestra se procurará el número ideal de pacientes se empleará el método del parámetro de proporción binomial de la teoría estadística del muestreo; que consiste en escoger una muestra de tamaño estadísticamente significativa para obtener conclusiones definidas y repetibles.

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{S^2}{E^2}$$

Pero la teoría nos dice que $S = \sqrt{P(1-P)}$ para una población de proporción binomial. Por ello nuestra fórmula queda en definitiva así:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 Pq}{E^2}$$

La muestra será no probabilística por conveniencia; es decir, los pacientes con cáncer de mama con metástasis ósea que se realizaron gammagrafía ósea en el Servicio de Medicina Nuclear del HNERM el 2016.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes mujeres con diagnóstico anatomopatológico confirmado de carcinoma de mama.
- Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama con determinación inmunohistoquímica.
- Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mamas atendidas en el HNERM.
- Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama con gammagrafías óseas positivas de metástasis óseas.

Criterios de exclusión

- Pacientes varones.
- Pacientes con neoplasias malignas mamarias no epiteliales
- Pacientes con cáncer de mama bilateral.
- Pacientes con patología tumoral previa o posterior al diagnóstico del cáncer de mama, salvo tumores cutáneos no melanoma o recaídas sistémicas del tumor mamario primario.

4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de los datos

La recolección de la información se tomará de la historia clínica, imágenes e informe de gammagrafía ósea y se procederá a la búsqueda, revisión y validación de datos.

Instrumento

El instrumento de recopilación de datos empleado será la historia clínica y la ficha clínica de opción múltiple, ya validada (Anexo 1). La ficha clínica fue validada en el hospital Edgardo Rebagliati Martins por la doctora. Arlene García Raymondj, jefe del servicio de medicina nuclear.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos recogidos y transcritos, serán luego descargados a una hoja de cálculo de Numbers 2016 para Apple y macbook air, para elaborar gráficos y tablas simples y de doble entrada donde se presentarán las distribuciones de frecuencia

y distribución porcentual de todas las variables. Se exportarán estos datos al programa estadístico SPSS 24.0, para lo cual se elaborará la base respectiva de sustento para el cruce de variables, elaboración de tablas de frecuencia y de contingencia.

Las conclusiones y recomendaciones serán planteadas de acuerdo a los resultados obtenidos.

4.5 Aspectos éticos

Según la Declaración de Helsinki II para el presente estudio, no se realizó experimentación en humanos, no se puso en riesgo la salud ni la vida de los pacientes, por lo que no se requirió Consentimiento Informado. Sin embargo, por normas bioéticas, mientras no se revele la identidad de los pacientes y con fines académicos los datos se utilizarán con la venia de las autorizaciones respectivas de Medicina Nuclear y Oncología médica. Además, el trabajo final aportará datos estadísticos que serán alcanzados a los Servicios en mención del HNERM. ²²

ACTIVIDADES PLANIFICACIÓN	TIEMPO EN MESES							
	Abril 2016	Mayo 2016	Junio 2016	Dic. 2016	Enero-marzo 2017	Abril 2017	Mayo 2017	Junio 2017
1. Revisión Bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	
2. Elaboración del proyecto		X						
3. Aprobación del proyecto			X					
4. Selección de pacientes				X				
5. Recolección de datos				X	X			
6. Procesamiento y Análisis						X	X	X
7. Interpretación								X
8. Elaboración de Informe final								X
9. Comunicación y difusión								X

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú 2013, pág. 15.
2. López N, Ramón N, Sánchez J, *et al.* Metástasis óseas múltiples de cáncer de mama. Papel del CA 15.3 y respuesta a la hormonoterapia. Rev Chil Obstet Ginecol 2012; 77(4): 291 – 295.
3. Muscolo D. Metástasis ósea. Estadificación. Rev. Asoc. Arg. Ortop. y Traumatol. Vol. 59, n° 2. págs. 197-200.
4. Análisis de Situación de Salud. Dirección Ejecutiva de Enfermedades no transmisibles – Oficina General de Epidemiología – MINSA 2012
5. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - Dpto. de Epidemiología y Estadística del Cáncer. Estimaciones de la incidencia de cáncer en el Perú; 2002 – 2005.
6. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2016 – Pág. 83
7. Baixauli F, Amaya J, Angulo M, *et al.* Estado actual de las metástasis óseas. Revista Española de Cirugía Osteoarticular. Enero-Marzo 2014; 257 (49).
8. Caglara M, Kupika O, Karabulutb E, *et al.* Detection of bone metastases in breast cancer patients in the PET/CT era: Do we still need the bone scan? .Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016; 35(1):3–11.
9. Lobos A., Olmedo V., Ortiz E, *et al.* Sobrevida de pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea. Rev Chil Cir. Diciembre 2013; 65 (6): 489-494.
10. Fernández A, Hernández A, Martínez L, *et al.* Metástasis óseas en

- adenocarcinoma de mama. Rev Venez Oncol 2008; 20(4):181-185.
11. Vicent S, Ravelo D, Antón I, *et al.* Las metástasis óseas Del cáncer. An. Sist. Sanit. Navar. 2006; 29 (2): 177-188.
 12. Martínez T, Gutiérrez A, Ortega S, *et al.* Técnicas de imagen en el diagnóstico de metástasis óseas. Rev Esp Med Nucl. 2007; 26(4):237-58.
 13. Uribe A. Cáncer de mama. Rev. obstet. ginecol. - Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse. 2009; 4 (3): 223-232
 14. El cáncer de mama, desafío mundial. Rev Colomb Cancerol. 2015;19(1):1-2
 15. Posso M, Teresa A, Bon X. Balance entre riesgos y beneficios del tamizaje mamográfico de cáncer de mama ¿apoyaría su recomendación en mujeres peruanas? Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2015; 32(1):117-28.
 16. Doll A, García M, Rigau M, *et al.* Biología molecular de las metástasis óseas. Arch. Esp. Urol. 2013; 66 (5): 463-474
 17. Villarroel L.; Zeballos M.; Fernández N, *et al.* Prevalencia de metástasis ósea, detección por gammagrafía y frecuencia de cáncer de origen primario. Gac Med Bol 2014; 37 (2): 83-86.
 18. López J. Medicina Nuclear Clínica. 1ra edición. Madrid. 1994. Pag.329.
 19. Soriano A, Comín J, García A. Medicina Nuclear en la práctica clínica. Madrid 2009. Pag.59.
 20. Díaz C, Haro F. Técnicas de exploración en Medicina Nuclear. España Elsevier. 2004. Pág. 131.

21. Lobos A, Olmedo V, Ortiz E, *et al.* Sobrevida de pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea. Rev Chil Cir. Diciembre 2013; 65 (6): 489-494.
22. Declaración de Helsinki, Asociación Médica Mundial. Traducción realizada por el Departamento de Internacional del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. Madrid. 64º Asamblea general, Fortaleza, Brasil. Octubre 2013.
23. Fogelman I, Clarke S, Cook G, *et al.* An atlas Clinical Nuclear Medicine. Third Edition. US. Taylor & Francis Group, LLC . 2014.
24. Chen Y, *et al.* Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss. Breast Cancer Research 2010, 12:215.
25. Dávila C. Cáncer de mama y metástasis óseas, Editorial de la Universidad de Granada, 29 de Abril de 2013, 66-70.
26. Garcés M, *et al.* Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial. Carcinomas. 2012; 2 (1):

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de consistencia

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de la Investigación	Hipótesis (cuando corresponda)	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Gammagrafía ósea y metástasis ósea en cáncer de mama Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2016.</p>	<p>¿Cuáles son las localizaciones más frecuentes de metástasis ósea evidenciados en la gammagrafía ósea en pacientes con cáncer de mama del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2016?</p>	<p>Objetivo general Determinar las localizaciones más frecuentes de metástasis ósea evidenciados en la gammagrafía ósea en pacientes con cáncer de mama del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2016</p> <p>Objetivos específicos Identificar el estadio clínico del cáncer de mama con el que llegan al servicio de Medicina Nuclear las pacientes con metástasis ósea al momento del diagnóstico. Valorar el tipo histológico de cáncer de mama más frecuente de las pacientes con</p>	<p>El presente estudio por su formulación metodológica no incluye hipótesis.</p>	<p>El estudio es observacional, de tipo descriptivo y transversal.</p>	<p>Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama con gammagrafías óseas positivas de metástasis óseas. Se usará el programa estadístico SPSS 24.0 para el procesamiento de datos.</p>	<p>El instrumento de recopilación de datos empleado será la historia clínica y la ficha clínica de opción múltiple.</p>

		diagnóstico de metástasis ósea. Definir el subtipo de cáncer de mama más frecuente de las pacientes con diagnóstico de metástasis ósea.				
--	--	--	--	--	--	--

Anexo 2. Instrumento de recolección de datos

Nombre y apellidos: _____

Hc: _____ Edad:____ (en el momento del diagnóstico de metástasis ósea)

Fecha de estudio: ____/____/____ Estadío clínico al momento del examen:_____

A. Información relativa al tumor

Tipo histológico: _____ Localización tumoral: _____

Mama afectada: Derecha ____ Izquierda____ Bilateral_____

Grado histológico:_____ Invasión vascular o linfática del lecho tumoral:

Si____ No____

Expresión IHQ:

Subtipo molecular en función de la expresión de receptores de estrógenos y progesterona y del receptor del factor de crecimiento epidérmico her2 por ihq:

- Luminal A ()

- Luminal B ()

- Subtipo Her2: Negativo () Positivo ()

- Subtipo triple negativo ()

B. Información relativa al tratamiento

Tipo de cirugía y fecha en que se realiza la misma:

Mastectomía radical____ Tumorectomía____ Cuadrantectomía____

Tratamiento radioterápico: Si () No ()

Tratamiento sistémico:

• Quimioterapia Si () No ()

• Terapia hormonal Si () No ()

• Terapia biológica: Si () No ()

C. Signos y síntomas al momento del examen

- Dolor ()
- Fractura patológica ()
- Ninguno ()

D. Diagnostico gammagráfico

Normal ()

Patológico ()

Hallazgos patológicos de la gammagrafía ósea, presencia de:

Cabeza

Ninguno ()

Foco único ()

Foco múltiple ()

Tórax

Ninguno ()

Foco único ()

Foco múltiple ()

Columna vertebral

Ninguno ()

Foco único ()

Foco múltiple ()

Pelvis

Ninguno ()

Foco único ()

Foco múltiple ()

Miembros superiores

Ninguno ()

Foco único ()

Foco múltiple ()

Miembros inferiores

Ninguno ()

Foco único ()

Foco múltiple ()