

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña.

Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.

Residencia de Oncología Médica.



**SUPERVIVENCIA GLOBAL Y TASA DE RESPUESTA EN CÁNCER DE MAMA
HER2 POSITIVÓ EN INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER ROSA EMILIA
SANCHEZ PEREZ TAVARES EN PERIODO AGOSTO 2016 – AGOSTO 2019**

Tesis de Post grado para optar por el título de:

Oncología Médica.

Sustentante:

Dra. Niurka Quirudys Paredes Brito

Asesor clínico:

Dra. Juana Mirelys Soto

Asesor metodológico:

Dra. Claridania Rodríguez

LOS CONCEPTOS EMETIDOS EN LA
PRESENTE TESIS SON DE LA EXCLUSIVA
RESPONSABILIDAD DE LO SUSTENTADO
EN LA MISMA.

Distrito Nacional: 2022

INDICE

Agradecimiento	i
Dedicatoria	ii
Resumen.....	iii
Abstract.....	iv
1. Introducción.....	9
2. Antecedentes.....	10
3. Justificación.....	11
4. Planteamiento del problema.....	12
5. Objetivos	13
5.1 General... ..	13
5.2 Objetivos específicos... ..	13

CAPÍTULO II

II.1. MARCO TEÓRICO	14
II.1.1. Cáncer de mama.....	14
II.1.2. Epidemiología.....	15
II.1.3. Estadísticas de sobrevida del cáncer de mama HER2.....	15
II.1.4. Historia del HER2.....	16
II.1.5. Presentación clínica	17
II.1.6. Masa palpable en la Mama	18
II.1.7. Mujeres con masas palpables de 30 años o mayores.....	18
II.1.8. Secreción del pezón sin una masa palpable	18
II.1.8.1. Engrosamiento asimétrico o nodularidad	19
II.1.8.2. Cambios en la piel.....	20
II.1.8.3. Factores pronósticos predictivos	21
II.1.8.3.1. Factores pronósticos clínicos	21
II.1.8.4. Factores pronósticos histopatológicos.....	21
II.1.8.5. Factores pronósticos biológicos.....	22

II.1.8.6. Receptores de estrógenos y progesterona.....	23
II.1.8.7. Expresión de HER-2/neu.....	23
II.1.8.8. Marcadores de proliferación (inmunohistoquímica): Ki-67, Ciclina D.....	23
II.1.8.9. Factores pronósticos genéticos.....	23
II.1.9. Otros factores pronósticos	23
II.1.9.1. Diagnóstico.....	24
II.1.9.2. Cáncer de mama no invasivo	24
II.1.9.3. Carcinoma lobular insitu (CLIS).....	24
II.1.9.4. Carcinoma ductal insitu (CDIS).....	24
II.1.9.5. Cáncer de mama invasivo	24
II.1.9.6. En estadio clínico I-II B.....	24
II.1.9.7. Estadiológico IIIA (T3, N1, M0).....	25
II.1.10. Principios de las pruebas del HER2.....	25
II.1.10.1. Inmunohistoquímica (IHQ).....	25
II.1.10.2. Hibridación fluorescente in situ (FISH)	26
II.1.10.3. Hibridación cromogénica in situ (CISH).....	26
II.1.11. Cáncer de mama invasivo	27
II.1.11.1. Tumorectomía con estadificación axilar	28
II.1.11.2. Mastectomía total con estadificación axilar quirúrgica ± reconstrucción.....	29
II.1.12. Tratamiento sistémico adyuvante.....	29
II.1.12.1. Receptores hormonales positivos enfermedad HER2 negativa	29
II.1.12.2. Tratamiento dirigido contra HER2 en cáncer de mama HER2 positivo	30
II.1.12.3. Uso de trastuzumab en Cáncer de mama HER2 Positivo.....	31
II.1.13. Cáncer de mama metastásico (CMM).....	31
II.1.13.1. Pauta cada 3 semanas.....	31
II.1.13.2. Pauta semanal	31
II.1.13.3. Cáncer de mama precoz (CMP).....	32
II.1.13.4. Pauta cada 3 semanas.....	32
II.1.13.5. Pauta semanal	32
II.1.13.6. Duración del tratamiento	32

CAPÍTULO III.

III.1. Variables	33
III.2. Operacionalización de las variables.	34
III.3. Material y métodos	35
III.3.1. Tipo de estudio.....	35
III.3.2. Demarcación geográfica.....	35
III.3.3. Universo.	36
III.3.4. Muestra	36
III.3.5. Criterios	37
III.3.5.1. De inclusión.....	37
III.3.5.2. De exclusión.....	37
III.3.6. Instrumento de recolección de datos.....	37
III.3.7. Procedimiento de datos.....	37
III.3.8. Tabulación.....	37
III.3.9. Análisis.....	37
III.3.10. Aspectos éticos.	38

CAPÍTULO IV

IV.1.

Resultados	39
------------------	----

IV.2.

Discusión.....	52
----------------	----

CAPÍTULO V

V.1. Conclusión	57
V.2. Recomendación.....	58
V.3.V.3.	
Referencias.....	59
V.4.V.4.	
Anexos	65
V.4.1. Cronograma.....	65
V.4.2. Instrumento de recolección de datos	66
V.4.3. Costos	y

recursos.....	67
V.4.4. Constancia curso metodología.....	67-A
V.4.5. Antiplagio	67-B
V.4.6. Evaluación	68

Agradecimiento

A Dios por darme la oportunidad de poder realizar mi sueño y así poder brindar un servicio a la sociedad, gracias mi Dios.

A la universidad Pedro Henríquez Ureña por brindarme las herramientas para poder optar por el título de oncología médica implementando los conocimientos aprendidos en la especialidad.

Al hospital Dr. Heriberto Pieter gracias por abrirme las puertas a los conocimientos que he adquirido y por ser la piedra angular de mi formación como oncóloga clínica.

Asesora metodológica Dra. Claridania Rodríguez Berroa por su disponibilidad y soporte para la realización de esta investigación. Asesora clínica Dra. Mirelys Soto. Coordinador Dr. Homero Matos, jefe de enseñanza Dr. Álvaro Gartner, Dra. Glenys Valenzuela, Dr. Alejandro Mercedes, Dra. Rosahayde Vassallo, Dr. Rogelio Prestol.

Gracias a todo a que de alguna manera u otra colaboraron para hacer realidad mi sueño, gracias.

Dedicatoria

A mis padres José Paredes y Alicia Brito gracias por motivarme y ayudarme a descubrir mi vocación de servicio, por ser apoyo en mi formación.

A mi esposo Richard Vassallo gracias por ser el sostén de este proyecto el cual forma parte de este logro.

A Danna Vassallo paredes y Erick Vassallo paredes por ser motivo principal de mi sueño.

A mis hermanos Kelen Paredes, Alexander Paredes y Bladimir Paredes por siempre estar para mí siempre que los necesite.

A mi amiga y hermana Dra. Jazmin Camacho por su solidaridad y trabajar unida hasta ver hecho realidad este sueño.

Resumen

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal de la supervivencia global del cáncer de mama HER2 positivo en el Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo de agosto 2016 a agosto del 2019, se demostró que la edad comprendida entre 51 -60 años se encontraron un 31.9%, por otro lado, el estadio clínico IIA y IIIA se encontraron un 25.5 % para ambos estadios.

En cuanto al grado III de diferenciación se reportaron un 63.8%, el tipo histológico nos arrojó una media de 45 casos donde nos representan un porcentaje de un 95.7 % del total de la población.

La quimioterapia neoadyuvante paclitaxel/4,ciclofosfamida /doxurrucina por 4 ciclos nos presentó un porcentaje de 44.7%, por otro lado la quimioterapia adyuvante se aplicó paclitaxel por 4 ciclos /ciclofosfamida / doxurrubicina por 4 ciclos donde nos presentó un porcentaje de 74.5%.

El 78.7% recibieron terapia dirigida a base de trastuzumab, un 76.6 por ciento fue tratado con mastectomía radical, un 68.1 % recibió radioterapia, la supervivencia global en el estudio fue de un 63.8%.

Abstract:

A retrospective, longitudinal study of the overall survival of HER2 positive breast cancer was carried out at the Rosa Emilia Tavares National Cancer Institute in the period from August 2016 to August 2019, it was shown that the age between 51 -60 years was found to be 31.9%, on the other hand, clinical stage IIA and IIIA were found in 25.5% for both stages.

Regarding the grade III of differentiation, 63.8% were reported, the histological type gave us an average of 45 cases where we

represent a percentage of 95.7% of the total population.

Neoadjuvant chemotherapy paclitaxel / 4, cyclophosphamide / doxorubicin for 4 cycles presented a percentage of 44.7%, on the other hand, adjuvant chemotherapy was applied paclitaxel for 4 cycles / cyclophosphamide / doxorubicin for 4 cycles where it presented a percentage of 74.5%.

78.7% received targeted therapy based on trastuzumab, 76.6% were treated with radical mastectomy, 68.1% received radiotherapy, the overall survival in the study was 63.8%.

I.1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. En 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8,8 millones de defunciones, aproximadamente una de cada seis, y de estas el 70 % se da en países de ingresos medios y bajos.¹ El cáncer de mama es el más común entre las mujeres en todo el mundo, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, pues representa el 25 % de todos los cánceres femeninos, superando al cáncer colorrectal (9 %).² En España la incidencia anual de cáncer de mama es de más de 22000 casos, el 28,5 % de todos los cánceres femeninos y en la actualidad representa el 16,7 % de todos los fallecimientos por cáncer en el sexo femenino. En este país, la supervivencia por cáncer de mama a los 5 años del diagnóstico es de 82,8 %.

Según la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer la tasa de supervivencia relativa de 5 años de pacientes con cáncer de mama es de 89,7%, una tasa superior a la observada en España; el cáncer de mama localizado representa 62 % con la mejor sobrevida a 5 años 98,9 %, si el cáncer se ha diseminado hacia los ganglios linfáticos regionales (31 %) la sobrevida es de 85,2 % y cuando el cáncer de mama se ha metastatizado (6 %) la sobrevida es de 26,9 %.

Los cánceres de mama HER2 positivos se identifican mediante la amplificación de su genoma o a la observación de sobreexpresión de esa proteína, dando cuenta del 10 – 30 % de todos los carcinomas invasores mamarios. La sobrevida de cáncer de mama en Sudamérica aumentó durante el periodo 2005 - 2009 según el estudio CONCORD-2, especialmente en Brasil (87 %), Colombia (76 %) y en Ecuador la sobrevida aumentó de 69 % a 83 % en el año 2009. ³ introducción ⁵ La prevalencia del cáncer de mama en Ecuador es de 37,6 por 100000 habitantes, con una tasa bruta de mortalidad de 9,9 por 100000 habitantes.

I.1. Antecedentes

Veliz Falcones, (2015). Realizó un estudio donde describe que la expresión del gen HER2 fue de 36 %, además, el 70,8 % de estos se expresó en mujeres mayores de 50 años. La esperanza de vida para las mujeres en Ecuador según la Organización Mundial de la Salud, (2016), alcanza los 78 años de edad, en una paciente que es diagnosticada con cáncer de mama la sobrevida disminuye mientras más temprano se presenta el cáncer y más alto es el estadio en que se diagnostica, llegando a ser inferior al 26 % en casos avanzados de la enfermedad. En Loja durante el año 2014, la localización más frecuente de cáncer en mujeres fue en la mama con un 21 %, con una tasa de mortalidad de 7,9 por cada 100000 mujeres, durante los años 2006 - 2010 según la supervivencia de las pacientes Lojanas con cáncer de mama disminuye a medida que aumenta el estadio en que es diagnosticado el cáncer, es así que la probabilidad de supervivencia a 5 años en estadio clínico I es de 75 %, estadio clínico II de 65 %, estadio clínico III de 63 % y estadio IV de 0 %, con un Log-Rank de 0,99.³

Cordero A. (2012). Realizo un estudio donde la población de 230 mujeres que acudieron al Centro Oncológico de ISSEMyM entre enero-diciembre del 2011, 115 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama. Se revisó historias clínicas para la recolección de datos sobre factores de riesgo de cáncer de mama. Se encontró mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres con sobrepeso y obesidad, con poca actividad física y menor tiempo de lactancia materna, sin encontrarse diferencias significativas entre los hábitos tóxicos y el cáncer de mama. Se llegó a la conclusión de que la inactividad física, obesidad y sobrepeso son factores de riesgo. Por otro lado, la lactancia materna fue un factor protector de cáncer de mama.⁴

I.2 Justificación

El cáncer de la glándula mamaria es en la actualidad el más frecuente registrado en mujeres, tanto en países desarrollados, como en aquellos en vías de desarrollo, constituyendo un problema de salud pública importante dada su alta mortalidad y discapacidad que produce. En el Perú es el segundo cáncer más frecuente en mujeres después del cáncer de cérvix. Uno de los principales problemas en el manejo y prevención de esta entidad es el desconocimiento de su etiología, de los factores más asociados a su desarrollo en nuestro medio, y por ende falta de estrategias preventivas orientadas a nuestra realidad, influyendo en la demora de la detección oportuna del Cáncer de mama y en la morbimortalidad que registra. ⁵

Según las previsiones de la OMS, para 2025 habrá hasta de 2,5 millones de nuevos casos y hasta 800.000 muertes. Por ello, es importante identificar los factores asociados al Cáncer de mama en nuestro medio, además de los signos y síntomas iniciales, ya que éstos se vuelven factores determinantes para intervenciones costo efectivas en las estrategias de prevención, pues una vez identificados, se puede realizar controles y manejos más estrictos y lograr a largo plazo disminuir su incidencia y morbimortalidad. Se ha señalado que factores como: edad, paridad, edad de menarquia, peso corporal (IMC), lactancia materna anterior, uso de anticonceptivos orales, consumo de alcohol, tabaco, antecedentes familiares, son influyentes en el desarrollo de Cáncer de mama; sin embargo, en nuestro medio no se han encontrado trabajos que asocien los factores presentados a esta enfermedad. (Ramos Muñoz, W.), Rolando Venegas, D.; Análisis De La Situación Del Cáncer En El Perú. ; 2013 [citado 26 Jul. 2017];

Debido al gran número de mujeres que acuden al servicio de oncología clínica y referida de los centros de referencia y algunos pueblos del interior de Republica Dominicana. con el diagnostico de cáncer de mama HER2 sobrepresado y la observación de que han recibido terapia dirigida de manera irregular por la dificultad de adquirir trastuzumad surge la motivación de realizar la investigacion.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Entre las enfermedades no transmisibles con mayor morbilidad y mortalidad en mujeres se incluye las neoplasias mama. El cáncer de mama constituye una de las dos primeras causas de muerte por neoplasias malignas en mujeres mayores de 25 años junto al cáncer de cuello uterino,⁶ representando cerca del 14% de todas las muertes debidas al cáncer en las mujeres y un 1,6% del total de defunciones femeninas en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de mama es la neoplasia de mayor frecuencia en mujeres en todo el mundo, llegando a representar el 16% de los cánceres que las afectan.

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, pues representa el 16% de todos los cánceres femeninos. En el año 2018 se diagnosticaron aproximadamente 2.088.849 casos nuevos de cáncer de mama en el mundo. Cada año en las Américas, más de 462,000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama, y casi 100,000 mueren a causa de esta enfermedad. Si las tendencias actuales continúan, para el año 2030, se prevé que el número de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama aumente en un 34% en las Américas.

Existe 4 subtipos moleculares de cáncer de mama, luminal A, Luminal B, HER2 y tipo basal según la amplificación de los perfiles de expresión genética que es la mejor para clasificar los carcinomas de cáncer de mama.

La clasificación de cáncer de mama basada en parámetros inmunohistoquímica permite una mejor definición pronóstica.

Tanto los carcinomas de mama tipo basal como HER2 presentan características histológicas más desfavorable, así como peor supervivencia y menor tiempo de recaída, Aproximadamente de un 20 a 30 por ciento de cáncer de mama presenta sobreexpresión al factor de crecimiento epidérmico tipo 2.

Por lo que nos hacemos la siguiente pregunta.

¿Cuál es la supervivencia global en cáncer de mama HER2 positivo en Instituto Nacional del cáncer rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 - agosto 2019?

El cáncer de mama HER2 positivo es aquel que arroja resultados positivos en la prueba de detección de una proteína denominada receptor de crecimiento epidérmico2, que favorece el crecimiento de las células cancerosas. Aproximadamente uno de cada 5 casos de cáncer de mama las células cancerosas presentan una mutación genética que produce un exceso de la proteína her2.

En qué tiempo las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo presentaron progresión debido a la prevalencia del cáncer de mama en nuestro país, y la agresividad del cáncer de mama HER2 positivo, es de mi interés investigar la respuesta a tratamiento dirigido, ya que en la actualidad contamos con terapia dirigida para el cáncer de mama Her2 positivo.

Existen 4 subtipos moleculares de cáncer de mama, luminal A, luminal B, HER2 y tipo Basal según la amplificación de los perfiles de expresión génica que es la mejor para clasificar los carcinomas de cáncer de mama.

La clasificación de cáncer de mama basada en parámetros inmune histoquímica permite una mejor definición pronóstica.

Tanto los carcinomas de mama de tipo basal como de HER2 presentan características histológicas más desfavorable, así como peor supervivencia y menor tiempo de recaída. Aproximadamente de un 20 a un 30% del cáncer de mama presenta sobreexpresión al factor del crecimiento epidérmico tipo II.

El cáncer de mama con sobreexpresión he2 es más agresivo, con peor pronóstico y a la vez constituye un factor predictivo de repuesta a la terapia dirigida contra este receptor.

I.3. Objetivos

I.3.1. Objetivo general

1. Conocer el tiempo de supervivencia global y tasa de respuesta en cáncer de mama HER2 positivo tratada en el Instituto Nacional del cáncer rosa Emilia Tavares en el periodo agosto 2016 – agosto 2019.

I.3.2. Objetivos específicos

1. Establecer la edad más frecuente en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo.
2. Determinar el Tiempo libre de enfermedad.
3. Obtener el número de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
4. Conocer el esquema de tratamiento aplicado en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
5. Presentar el grado diferenciación relacionado con la supervivencia global.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad por la que se forman células malignas (cancerosas) en los tejidos de la mama.⁹El cáncer de mama es una enfermedad en donde la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células pertenecientes a distintos tejidos de la glándula mamaria forman un tumor que invade los tejidos vecinos y metástasis a órganos distantes del cuerpo. Como otros tumores malignos, el cáncer de mama es consecuencia de alteraciones en la estructura y función de los genes.⁹ Para otros autores como Beltrán Ortega (2010) es un padecimiento crónico, heterogéneo con una evolución irregular, tan lenta que permite a un 10 % vivir más de 12 años a enfermedades inoperables que rehúsan todo tipo de tratamiento, convirtiéndose en un problema de salud a nivel mundial, que requiere para su manejo de un gran número de especialistas: cirujanos, radioterapeutas, oncólogos médicos, radiólogos, patólogos, psicólogos, psiquiatras, etc.

IV.1.2. Epidemiología

Cáncer de mama en España la incidencia anual es de más de 22000 casos, el 28,5 % de todos los cánceres femeninos. Además, supone la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres con 6314 fallecimientos en 2011. En la actualidad representa el 16,7 % de todos los fallecimientos por cáncer en el sexo femenino.¹⁰Aproximadamente 1 de cada 8 mujeres en los Estados Unidos (casi un 12 %) desarrolla cáncer de mama invasivo en el transcurso de su vida, convirtiéndolo en el cáncer extracutáneo más frecuente en las mujeres estadounidenses, en lo que va de 2017 se diagnosticaron 252710 nuevos casos y 40610 defunciones. Por lo tanto, menos de 1 de cada 6 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama muere por esta enfermedad.

En comparación, se calcula que cerca de 71280 mujeres estadounidenses morirán por cáncer de pulmón en 2017. 4 revisión de literatura 4.1 Definición Cáncer de mama 4.2 Epidemiología 8 El cáncer de mama también es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de América Latina y el Caribe (ALCA), puesto que representa el 27 % de todos los cánceres femeninos, superando al cáncer de cérvix

(12 %). Del mismo modo la mortalidad por cáncer de mama en esta región es de 14,9 %, y la prevalencia a 5 años en el 2012 fue de 20,8 %. La prevalencia del cáncer de mama en Ecuador es de 37,6 por 100000 habitantes, con una tasa bruta de mortalidad de 9,9 por 100000 habitantes.¹¹ En Guayaquil y Quito el cáncer de mama durante 2006 a 2010 representó el cáncer más frecuente en el sexo femenino, con una tasa de 33,8 y 35,8 por cada 100000 mujeres,¹² siendo el cáncer que más muertes causa en el sexo femenino en la ciudad de Guayaquil (14,5 % [139 casos]) durante el 2010. En Loja durante el año 2014, la localización más frecuente de cáncer en mujeres fue en la mama (21 %), representando el 11,7 % de todos los cánceres femeninos, siendo superado por el de cérvix (12,9 %) y piel (12,2 %). La tasa de cáncer de mama en Loja es de 31,3 por cada 100000 mujeres, con una tasa de mortalidad de 7,9 por cada 100000 mujeres, durante los años 2006 – 2010.

IV.1.3. Estadísticas de sobrevida del cáncer de mama HER2

La sobrevida de cáncer de mama varía alrededor del mundo, siendo Estados Unidos el país con la tasa más alta de supervivencia relativa de 5 años de pacientes con cáncer de mama, 89,7 % según la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer Surveillance Epidemiology and End Results Program (2017). El cáncer de mama localizado representa 62 % con la mejor sobrevida a 5 años 98,9 %, si el cáncer se ha diseminado hacia los ganglios linfáticos regionales (31 %) la sobrevida es de 85,2 % y cuando el cáncer de mama se ha metastatizado (6 %) la sobrevida es de 26,9 %. La tasa de supervivencia a 10 años es del 83 % y a 15 años es del 78 %.

En Estados Unidos la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y receptores hormonales positivos (RH+) es de 89,8 %, para carcinomas HER2 positivo y receptores hormonales negativos (RH-) es de 83,4%, mientras que para el cáncer de mama HER2 negativo la sobrevida a 5 años es de 94 % según el Instituto Nacional Del Cáncer & Surveillance Epidemiology and End Results Program, (2017). Así mismo según este organismo, la supervivencia relativa a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y RH+ es de 98,3 % cuando está localizado, 89% cuando el cáncer se ha extendido regionalmente, y, 41,8 % cuando el cáncer se ha diseminado a distancia. Por otro lado, en caso de carcinomas HER2

positivo y RH- localizados la sobrevida es de 95,8 %, disminuye a 81,6 % cuando el tumor se extiende regionalmente, y a 36,3 % cuando metastatiza a distancia.¹³

En España la supervivencia por cáncer de mama ha mejorado notablemente en los últimos 20 años. Anualmente se incrementa la supervivencia por este carcinoma un 1,4 %, esto debido a que cada año se dispone de mayor información para diagnosticar precozmente y tratar el cáncer de mama, lo que ha permitido que la supervivencia global a los 5 años del diagnóstico de este carcinoma sea del 82,8 %. La sobrevida de cáncer de mama en Sudamérica aumentó durante el periodo 2005 - 2009 según el estudio CONCORD-2 (2015), especialmente en Brasil (87 %), Colombia (76 %) y en nuestro país la sobrevida aumentó de 69 % a 83 % en el año 2009.¹⁴

De acuerdo con el Registro de Tumores SOLCA Guayaquil (2014) el aumento de la sobrevida neta a 5 años en un 14 % del cáncer de mama en Ecuador, se atribuye al mayor acceso a un diagnóstico temprano, a tratamientos óptimos de cirugía, quimioterapia, radioterapia, entre otros, y controles periódicos. La supervivencia de las pacientes Lojanas disminuye a medida que aumenta el estadio en que es diagnosticado el cáncer, es así que la probabilidad de supervivencia a 5 años en estadio clínico I es del 75 %, estadio clínico II del 65 %, estadio clínico III del 63 % y del estadio IV del 0 %, con un Log-Rank de 0,99.

IV.1.4. Historia del HER2

En 1985 los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos demuestran que el gen HER2 suele ampliarse en células tumorales de cáncer de mama, más tarde en 1990 científicos de Genentech, que ya habían clonado el primer gen HER2 humano, desarrollan trastuzumab mediante la humanización de un anticuerpo de ratón dirigido a HER2, y en 1992 solicita la autorización de la FDA para administrar trastuzumab de forma experimental.¹⁵ Durante 1992 – 1998 se realizan ensayos clínicos que estudian la seguridad y eficacia de trastuzumab, que se administra tanto de forma individual como combinada con quimioterapia en personas con cáncer de mama HER2 positivo. En marzo de 1998, Genentech anuncia su colaboración con la empresa de diagnósticos Dako para desarrollar una prueba comercial para pacientes que

sobreexpresan el gen HER2, a la vez que solicita permiso a la FDA para comercializar trastuzumab.

La FDA lo califica de un producto "Fast Track" (de vía rápida) y de "Revisión Prioritaria", lo que significa que cumple con una necesidad médica sin satisfacer para un grave trastorno y da un plazo para estudiarlo de solo seis meses en lugar de 10 meses, y, en septiembre la FDA aprueba trastuzumab como tratamiento contra el cáncer de mama HER2 positivo y aprueba una prueba diagnóstica para ayudar a identificar pacientes compatibles. En 2005 se publican estudios en donde trastuzumab triplica la tasa de remisiones completas patológicas, además, administrado postoperatorio reduce a la mitad el riesgo de recaídas, y se lo comienza a utilizar como neoadyuvante.¹⁶ Durante 2006 – 2008, la FDA aprueba tres regímenes basados en trastuzumab para el tratamiento posoperatorio de cáncer de mama HER2 positivo de fase temprana, después se aprueba para el cáncer gástrico.

En 2014 una empresa de Corea del Sur recibe la aprobación de un fármaco biológicamente similar a trastuzumab, que no muestra ninguna diferencia clínicamente importante en términos de seguridad ni eficacia respecto al producto original. Poco después de que el presidente Obama en 2015, anuncie su proyecto de investigación de medicina de precisión de unos 178 millones de euros, la Organización Mundial de la Salud añade trastuzumab a su lista de medicinas esenciales para países de ingresos bajos y medios.

IV.1.5. Presentación clínica

En la mayoría de casos el tumor es identificado en primera instancia por la misma paciente ya sea durante sus actividades de aseo personal o también mediante la realización del autoexamen mamario encontrando algún tipo de deformación, masa, secreción o retracción de piel en la superficie mamaria, en la areola y/o en el pezón. La sospecha que precede al diagnóstico del cáncer mamario en un 75 % a 80 % de los casos es la aparición de una masa indolora.

Un 10 % de los casos presentan como síntoma inicial dolor sin que se encuentre presente una masa o nodulación palpable y otro 10 % de pacientes descubren la tumoración secundariamente a exámenes de rutina o imagen. Esporádicamente los

ganglios linfáticos tanto axilares como supraclaviculares son los primeros en presentar molestias inicialmente y más raro aún son las metástasis las que presentan síntomas iniciales sin haber descubierto el tumor mamario principal.¹⁷ Las Guías de Práctica Clínica en Oncología de la National Comprehensive Cancer Network (2016) (NCCN) señalan que los resultados sintomáticos o positivos en el examen físico son: masa palpable en la mama, secreción del pezón sin una masa palpable, engrosamiento asimétrico o nódulos y cambios en la piel.

IV.1.6. Masa palpable en la Mama

Una masa palpable es una lesión discreta que puede identificarse fácilmente durante un examen físico. Las directrices para la evaluación de las masas palpables se dividen en dos grupos de edad: las mujeres de 30 años o más y las menores de 30 años de edad.¹⁸

IV.1.7. Mujeres con masas palpables de 30 años o mayores.

La principal diferencia en las directrices para la evaluación de una masa palpable en mujeres de 30 años o más en comparación con las mujeres más jóvenes, es el aumento del grado de sospecha de cáncer mamario. La evaluación inicial comienza con una mamografía de diagnóstico bilateral. Solo el examen físico sin apoyo de métodos de imagen no es una opción en estas mujeres. Hay algunas circunstancias clínicas tales como la masa con baja sospecha clínica o sospecha de quiste simple, en el que se prefiere la ecografía y puede ser suficiente para las mujeres de 30 años.
Presentación clínica 12 a 39 años de edad. Después de la evaluación mamográfica, la anomalía se coloca en una de las seis categorías BIRADS.

IV.1.8. Secreción del pezón sin una masa palpable.

La secreción del pezón es común, y, en muchos casos, sin relación con una patología mamaria específica. Por ejemplo, la descarga no espontánea de múltiples conductos de la mama en una mujer no lactante puede ocurrir durante el embarazo, después de estimulación mamaria, en pacientes con ciertas patologías tiroideas, y también en aquellas mujeres que toman ciertos fármacos como los estrógenos,

anticonceptivos orales, opiáceos, y en especial con algunos agentes antihipertensivos. La sospecha de patología activa subyacente, por ejemplo, en el papiloma o en la ectasia ductal se eleva cuando la secreción del pezón es persistente y se confirma durante el examen físico, si es espontánea, unilateral, de un solo conducto con líquido caracterizado por ser transparente e incoloro, seroso, sanguíneo o serosanguinolento.

19

En estas pacientes que presentan secreción del pezón, pero sin masa palpable, se debe primeramente realizar una evaluación de las características de dicha secreción. El seguimiento adecuado de una secreción no espontánea, de múltiples conductos en las mujeres menores de 40 años es la conducta expectante, junto con la educación de la paciente para detener la compresión de la mama causante de la estimulación de los conductos, además de informar a las mujeres sobre la necesidad de comunicar al profesional de salud sobre el desarrollo de cualquier secreción espontánea. En mujeres de 40 años o más, se recomienda la mamografía de screening y un tratamiento adicional en base a la categorización de BIRADS conjuntamente con la educación similar a la de mujeres más jóvenes. La evaluación de este tipo de secreción del pezón está basada en la categoría general de BIRADS de la mamografía diagnóstica con o sin ecografía adyuvante.

IV.1.8.1. Engrosamiento asimétrico o nodularidad.

El engrosamiento, nodularidad o asimetría deben diferenciarse de una masa palpable si es un hallazgo mal definido y, a menudo impreciso en el examen físico de la mama. Es necesario considerar si el engrosamiento es un hallazgo nuevo o anterior, y si parece ser o no de una asimetría normal. Si el paciente es menor de 30 años y no tiene factores de alto riesgo, la evaluación con ultrasonido es apropiada seguida por el examen de mamografía diagnóstica. Las mamografías de diagnóstico para este grupo de edad son bastante bajas en el rendimiento debido a la densidad mamaria y el bajo riesgo de malignidad.

En una mujer mayor de 30 años de edad, se debe realizar una mamografía diagnóstica bilateral, y complementar con una evaluación ecográfica. Si en la evaluación clínica se advierte un cambio clínicamente sospechoso o los resultados

globales de imágenes se clasifican como categoría BIRADS 4-5 la recomendación es realizar una biopsia de tejido. Si los resultados globales de imágenes se clasifican como categoría BIRADS 1, 2 o 3 y la evaluación clínica es benigna, el paciente debe ser reexaminado en 3 a 6 meses para evaluar la estabilidad. Para BIRADS categoría 3, el examen físico es seguido por ecografía y/o mamografía cada 6 a 12 meses por 2 a 3 años. Si los hallazgos en el examen físico y en las imágenes son estables, se puede retomar el screening de rutina. Si el hallazgo muestra alguna progresión clínica, se debe investigar cómo se ha descrito anteriormente para la masa palpable.²⁰

IV.1.8.2. Cambios en la piel.

Cualquier tipo de cambios inusuales dérmicos alrededor de la mama puede representar una enfermedad de consideración y necesita prioritariamente ser evaluada. El cáncer de mama inflamatorio debe ser considerado cuando esté presente edema dérmico y eritema de mama. Si existe excoriación del pezón, descamación y eczema en la piel se debe aumentar la sospecha clínica de enfermedad de Paget. El cáncer inflamatorio de mama es una forma rara y agresiva de patología maligna que representa aproximadamente entre el 1 % al 6 % de los casos de cáncer de mama en los Estados Unidos. Para su diagnóstico clínico se requiere que presente eritema y edema dérmico de un tercio o más de la piel de la mama con un borde palpable al eritema.

La enfermedad de Paget es una manifestación rara de cáncer de mama que se caracteriza por células neoplásicas en la epidermis del complejo areola- pezón. Generalmente se presenta con eczema de la areola, sangrado, ulceración y prurito del pezón. El diagnóstico a menudo se retrasa debido a la naturaleza poco común de la condición y la confusión con otras enfermedades dermatológicas. La evaluación inicial de una paciente con cambios dérmicos de la mama comienza con una mamografía diagnóstica bilateral con o sin imágenes de ultrasonido. Si los resultados de las imágenes son anormales, la evaluación parte de la base de los hallazgos de imagen. Si los resultados de las imágenes son normales, de todas maneras, se debe realizar más estudios diagnósticos.²¹

Se propone realizar una biopsia de pezón o una biopsia en sacabocados de la piel si los hallazgos de la imagen son compatibles con categorización BIRADS 1, 2 o 3. Los antibióticos se pueden o no prescribir en función de la situación clínica pero no se debe retrasar la evaluación diagnóstica. Si los resultados de la biopsia son benignos, se debe reevaluar a la paciente tanto clínica como patológicamente. Además, se debe considerar una resonancia magnética de mama, repetir la biopsia del tejido afectado y consultar con un especialista mastólogo.

Es necesario realizar una biopsia de tejido si los hallazgos de imagen son consistentes con una categoría BIRADS 4-5. Según el Panel de la NCCN, la opción preferida es la biopsia con aguja gruesa con o sin biopsia en sacabocados, aunque la escisión quirúrgica es también una opción. Un resultado benigno de la biopsia debería ser seguido por una biopsia en sacabocados de piel si no se ha realizado previamente, o a su vez, realizar biopsia del pezón, para realizar una reevaluación como se describe para BIRADS categoría 1-3.

IV.1.8.3. Factores pronósticos predictivos.

IV.1.8.3.1. Factores pronósticos clínicos.

Edad, tamaño del tumor, tiempo de evolución, paridad, obesidad, localización tumoral, tratamiento de reemplazo hormonal, ganglios axilares clínicamente presentes y la clasificación TNM. Los factores pronósticos se 4.5 Factores pronósticos predictivos. 15 subclasifican si dependen del huésped, del tumor, del tratamiento y de la repercusión del tumor sobre el huésped.

IV.1.8.4. Factores pronósticos histopatológicos

Se analizan los ganglios positivos al reporte histopatológico, rotura de la cápsula y extensión extracapsular, patrón histológico, la invasión linfática y vascular, grado de diferenciación nuclear, necrosis del tumor, multicentricidad, cromatismo nuclear, entre otros.

IV.1.8.5. Factores pronósticos biológicos

Son receptores hormonales de estrógeno y progesterona, receptores de factor de crecimiento epidérmico, marcador de proliferación Ki67, ciclo-oxigenasa 2 y el antígeno carcinoembrionario.

IV.1.8.6. Receptores de estrógenos y progesterona.

Las pacientes con receptores de estrógeno y progesterona positivos aumentan el pronóstico y responden favorablemente a la terapia endocrina hasta un 70 % u 80 %.²² Toda vez que el tejido mamario sufre oncogénesis, las cantidades de receptores estrogénicos alfa aumentan y beta disminuyen. También se ha demostrado que las pacientes con mayor riesgo de cáncer mamario presentan aumento de la expresión del receptor alfa. El receptor beta disminuiría la carcinogénesis merced a su capacidad de disminuir la expresión de c-myc, ciclina A, ciclina D1 y ciclina E, y de aumentar los niveles de p21 y p27. Por ello, el receptor beta se asocia con un mejor pronóstico y mayor tiempo libre de enfermedad.²³

El receptor de progesterona también pertenece a la superfamilia de receptores nucleares. Dado que su transcripción se halla regulada por los estrógenos, su expresión es considerada como un marcador de la actividad estrogénica en la mama. Este receptor posee también 2 isoformas: el receptor de progesterona A (94 kDa) y el B (116 kDa).

Ambos se encuentran expresados en el tejido mamario normal en concentraciones equimolares, lo cual implica que son esenciales para la normal señalización fisiológica de la progesterona. Los tumores con receptores hormonales positivos presentan un mejor pronóstico en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Se ha señalado una 16 diferencia absoluta del 8 – 10 % en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad entre mujeres con cánceres de mama con receptores positivos, en comparación con aquellos con receptores negativos.

IV.1.8.7. Expresión de HER-2/neu.

El gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano conocido como HER-2/neu o cerb-B2 es un protooncogén mapeado en el cromosoma 17. No se conoce el motivo por el cual su expresión se amplifica en el 20 a 30 % de pacientes con cáncer mamario. Este gen se relaciona con un pronóstico y supervivencia pobre de la enfermedad; sin embargo, en la actualidad el anticuerpo monoclonal llamado Herceptin o trastuzumab inhibe la proliferación de las células en las que se sobreexpresa este oncogén.²⁴

IV.1.8.8. Marcadores de proliferación (inmunohistoquímica):

Ki-67, Ciclina D, Ciclina E, P27, P21, Timidina cinasa, Topoisomerasa.

El Ki-67 y el PCNA son indicadores de proliferación celular y que al ser combinados con otros factores pueden ser decisivos para la aplicación de un tratamiento específico. Su presencia podría sugerir tratamiento quimioterápico. La enzima timidina cinasa está implicada en el metabolismo del ADN, las enzimas ciclina D y E, p27 y p21 tienen que ver con puntos de control del ciclo celular y topoisomerasa II está implicada en los procesos de replicación del ADN.

IV.1.8.9. Factores pronósticos genéticos

Se identifican los genes BRCA-1 y BRCA-2 de los cromosomas 17 y 13 respectivamente y son dos de los más importantes factores pronósticos analizados en la actualidad.

IV.1.9. Otros factores pronósticos.

Además de los ya mencionados existen otros factores pronósticos como el factor de crecimiento endotelial vascular, la proteína estimulante de macrófagos, moléculas de adhesión intercelular, y el biomarcador nectina. Por otra parte, se pueden incluir los factores pronósticos psicológicos como el estrés y la depresión.²⁵

IV.1.9.1. Diagnóstico

IV.1.9.2. Cáncer de mama no invasivo

IV.1.9.3. Carcinoma Lobular in situ (CLIS).

Según la guía de la NCCN las pruebas diagnósticas para CLIS identificado en biopsia de mama Estadio 0 Tis, N0, M0 deberán incluir: Historia y examen clínico, mamografía bilateral diagnóstica, revisión patológica; si la biopsia fue una biopsia central con aguja (menos que una biopsia quirúrgica).

IV.1.9.4. Carcinoma Ductal in situ (CDIS)

Las pruebas diagnósticas para CDIS estadio 0 Tis, N0, M0 incluyen: Historia y examen físico, mamografía bilateral diagnóstica, revisión patológica, determinación del estado del receptor de estrógeno (RE) del tumor, asesoramiento genético si la paciente tiene un riesgo alto de padecer cáncer de mama hereditario. RMN de mama.

IV.1.9.5. Cáncer de mama invasivo

Para el cáncer de mama estadio I, IIA, IIB, IIIA, según la guía de la NCCN se deben realizar: Historia y examen físico, mamografía bilateral diagnóstica, ecografía si corresponde, revisión patológica, determinación del estado de los receptores de estrógeno/progesterona (RE/RP) y HER2 del tumor, y considerar índice Ki67, asesoramiento genético si la paciente tiene un riesgo alto de padecer cáncer de mama hereditario, RMN de mama (opcional) con especial consideración para tumores ocultos en mamografía, asesoramiento en cuestiones de fertilidad, si es premenopáusicas, evaluación de distrés.

IV.1.9.6. En estadio clínico I-IIB.

Considerar estudios adicionales solo si lo indican los signos o señales: hemograma completo; pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina, escáner óseo indicado si existe dolor localizado en hueso o fosfatasa alcalina elevada, están indicadas las imágenes del abdomen ± pelvis mediante TC o RMN si la paciente presenta la fosfatasa alcalina elevada, resultados anómalos en las pruebas de función hepática,

síntomas abdominales o un examen físico anómalo del abdomen o la pelvis; diagnóstico de tórax mediante TC (si existen síntomas pulmonares).²⁶

IV.1.9.7. Estadio clínico IIIA (T3, N1, M0).

Considerar: Hemograma completo; pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina; diagnóstico de tórax mediante TC; TC o RMN del abdomen ± pelvis; escáner óseo o PET/TC con fluoruro de sodio; PET/TC de FDG.

IV.1.10. Principios de las pruebas del HER2.

Existe un gran número de métodos disponibles para la detección y medición de la expresión de HER2/neu; unos se basan en la sobreexpresión de la proteína, con el uso de inmunohistoquímica, y otros evalúan la amplificación del gen con diferentes técnicas, como son: la FISH, la CISH y la PCR en tiempo real. Existe, también, la posibilidad de usar la técnica ELISA para medir el antígeno en el suero según la guía de la NCCN (2016) y se recomienda lo siguiente:

IV.1.10.1. Inmunohistoquímica (IHQ)

La IHQ es una técnica semicuantitativa usada para la cuantificación de la expresión de proteínas; revela diferentes epítopes de la proteína presentes en la superficie de la célula, y es la técnica más usada para detectar y cuantificar la proteína HER2/neu en primera instancia. Esta técnica detecta el receptor del HER2/neu sobre la membrana celular por medio de anticuerpos que se unen al receptor del HER2/neu. Este receptor es el blanco al cual se une el agente terapéutico trastuzumab, y, por lo tanto, la sobreexpresión de esta proteína debe predecir la respuesta a este agente. Son muchas las variables que afectan el resultado de la inmunohistoquímica: fijación, almacenamiento de los tejidos, recuperación antigénica, tipo de anticuerpo, sistema de medición y variabilidad de interpretación entre los observadores.²⁷

La fijación prolongada en formol ocasiona cambios en la configuración de las proteínas que lleva a enmascarar los sitios antigénicos y puede ocasionar falsos negativos. Se recomienda el uso de formol tamponado al 10 % con un periodo de fijación de 6 a 12 horas. Debe tenerse en cuenta que el almacenamiento prolongado

de los tejidos embebidos en parafina puede ocasionar falsos negativos, asociado a degradación de los antígenos

La interpretación de los resultados se basa en la valoración de la intensidad de la coloración de las membranas celulares y el porcentaje de células tumorales positivas. Los resultados se reportan en una escala de 0 a 3 + como sigue: - IHQ 0,1+: HER2 negativo - IHQ 2+: resultado equívoco, en este caso se procede a realizar pruebas con FISH (si es mismo espécimen) o pedir nueva prueba con IHQ o FISH (si hay disponible nuevo espécimen). - IHQ 3+: HER2 positivo.

IV.1.10.2. Hibridación fluorescente in situ (FISH).

La FISH es un método molecular citogenético que permite cuantificar el número de copias de un gen. La FISH es considerada actualmente el estándar de oro para evaluar la amplificación del HER2/neu, tiene una sensibilidad y especificidad del 98 % y 100 %, respectivamente. El algoritmo recomendado actualmente para la evaluación del HER2/neu es el siguiente:

- Tamizaje inicial con prueba de inmunohistoquímica.
- Todos los pacientes con un puntaje de 2 + deben confirmarse con FISH, debido a la alta tasa de falsos positivos.
- Los pacientes con puntaje 3 + por inmunohistoquímica y los 2 + que tienen amplificación con FISH se consideran elegibles para tratamiento con trastuzumab.
- Los pacientes con puntaje 0 o 1 + y los 2 + que no amplifican con FISH se consideran no elegibles.

IV.1.10.3. Hibridación cromogénica in situ (CISH).

La hibridación cromogénica in situ (CISH, por sus siglas en inglés) es el método más recientemente descrito para la detección de la amplificación de HER2/neu. Este método combina características de las técnicas de FISH e inmunohistoquímica. La CISH, al igual que la FISH, permite cuantificar el número de copias de un gen, identificar traslocaciones en los cromosomas y hacer conteos cromosómicos. La diferencia radica en que la CISH usa reacciones convencionales con peroxidasa a

partir de tejidos fijados en formol o embebidos en parafina.²⁸ La interpretación de los resultados se hace de la siguiente manera:

- Nivel alto: mayor de 10 copias del gen HER2/neu por núcleo, en más del 50 % de las células neoplásicas.
- Nivel bajo: de 6 a 10 copias del gen HER2/neu por núcleo, en más del 50 % de las células neoplásicas.
- Ninguno: de 1 a 5 copias del gen HER2/neu por núcleo de células neoplásicas.

IV.1.11. Cáncer de mama invasivo.

IV.1.11.1. Tumorectomía con estadificación axilar.

Se procederá de la siguiente manera, según la guía de práctica clínica en oncología de la NCCN (2016):

- Si hay 4 o más ganglios axilares positivos: Radioterapia de toda la mama con o sin refuerzo en el lecho tumoral, región infraclavicular, área supraclavicular, ganglios mamarios axilares internos, y cualquier parte del lecho axilar en riesgo. Si la quimioterapia está indicada, es habitual que la radioterapia sea administrada posterior a la seguida de quimioterapia.²⁹
- Si hay 1-3 ganglios axilares positivos: Radioterapia de toda la mama con o sin refuerzo en el lecho tumoral. Considerar seriamente la radioterapia en región infraclavicular, área supraclavicular, ganglios mamarios internos y cualquier parte del lecho tumoral en riesgo. Si la quimioterapia está indicada, es habitual que esta se continúe con radioterapia.
- Ganglios axilares negativos: Radioterapia de toda la mama con o sin refuerzo en el lecho tumoral o consideración de aplicar irradiación parcial de la mama (IPM) en pacientes seleccionados. Si la quimioterapia está indicada, es habitual que esta se continúe con radioterapia.

N.1.112 Mastectomía total con estadificación axilar quirúrgica ± reconstrucción.

Se procederá de la siguiente manera de acuerdo a los ganglios axilares positivos o negativos encontrados en la paciente. 4.8.2.1 Tratamiento locorregional de la enfermedad en estadio clínico I, IIA o IIB o T3, N1, M0.

- Si hay ≥ 4 ganglios axilares positivos: Radioterapia a pared torácica + región infraclavicular, área supraclavicular, ganglios de la cadena mamaria interna y cualquier parte del lecho axilar en riesgo. Si la quimioterapia está indicada, es habitual que esta se continúe con radioterapia.
- Si hay 1 - 3 ganglios axilares positivos: Considerar seriamente radioterapia a pared torácica + región infraclavicular, área supraclavicular, ganglios de la cadena mamaria interna y cualquier parte del lecho axilar en riesgo. Si la quimioterapia está indicada, es habitual que esta se continúe con radioterapia.²⁹
- Ganglios axilares negativos y tumor > 5 cm o márgenes positivos: Considerar seriamente radioterapia a pared torácica \pm región infraclavicular, \pm área supraclavicular, \pm ganglios de la cadena mamaria interna y cualquier parte del lecho axilar en riesgo. Si la quimioterapia está indicada, es habitual que esta se continúe con radioterapia.
- Ganglios axilares negativos y tumor ≤ 5 cm, con márgenes negativos, pero < 1 mm: Considerar radioterapia a pared torácica. Si la quimioterapia está indicada, es habitual que esta se continúe con radioterapia. - Ganglios axilares negativos y tumor ≤ 5 cm, con márgenes ≥ 1 mm: sin radioterapia.
- Si es T2 o T3 y cumple los criterios para la terapia conservadora de la mama, excepto por el tamaño.

IV.1.12. Tratamiento sistémico adyuvante

Receptores hormonales positivos enfermedad HER2 positiva. Histológicamente estos tumores pueden ser ductal, lobulillar, mixto o metaplásico, y se procederá de la siguiente manera de acuerdo con la guía de la NCCN (2016):

- pT1, pT2 o pT3; y pN0 o pN1mi (metástasis en ganglios axilares ≤ 2 mm): cuando el tumor mide $\leq 0,5$ cm incluyendo microinvasivo, y es pN0 considerar terapia endocrina adyuvante \pm quimioterapia adyuvante con trastuzumab, si es pN1mi o el tumor mide 0,6. 1,0 cm considerar terapia endocrina adyuvante o quimioterapia adyuvante con trastuzumab seguido de terapia endocrina.
- Ganglio positivo (una o más metástasis > 2 mm en uno o más ganglios linfáticos axilares ipsilaterales o tumor > 1 cm pT1, pT2 o pT3; y pN0 o pN1mi: se procederá con quimioterapia adyuvante con trastuzumab seguido de terapia endocrina.³⁰

IV.1.12.1. Receptores hormonales positivos enfermedad HER2 negativa.

Histológicamente estos tumores pueden ser ductal, lobulillar, mixto o metaplásico, y se procederá de la siguiente manera de acuerdo con la guía de la NCCN (2016):

- pT1, pT2 o pT3 y pN0 o pN1mi (metástasis en ganglios axilares ≤ 2 mm): cuando el tumor mide $\leq 0,5$ cm incluyendo microinvasivo y es pN0 considerar terapia endocrina adyuvante, o, si es pN1mi se realiza terapia endocrina adyuvante o quimioterapia adyuvante seguida de terapia endocrina.
- pT1, pT2 o pT3 y pN0 o pN1mi (metástasis en ganglios axilares ≤ 2 mm): Cuando el tumor mide más de 0,5 cm se debe considerar la prueba RT-PCR de 21 genes y se procede de acuerdo a la puntuación obtenida, de la siguiente manera:
 - No realizado: terapia endocrina adyuvante o quimioterapia adyuvante seguida de terapia endocrina.
 - Baja puntuación de recidiva (< 18): Terapia adyuvante endocrina.
 - Puntuación de recidiva intermedia (18 - 30): Terapia endocrina adyuvante o quimioterapia adyuvante seguida de terapia endocrina.

- Alta puntuación de recidiva (≥ 31): Terapia endocrina adyuvante + quimioterapia adyuvante.
- Ganglio positivo (una o más metástasis > 2 mm en uno o más ganglios linfáticos axilares ipsilaterales): Terapia endocrina adyuvante + quimioterapia adyuvante.³¹

IV.1.12.2. Tratamiento dirigido contra HER2 en cáncer de mama HER2 positivo.

Se han desarrollado varios medicamentos que atacan a esta proteína (HER2), entre ellos está el trastuzumab, es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), que es el medicamento que más se ha utilizado y del cual hablaremos en el presente estudio, otros son: Pertuzumab que es un anticuerpo monoclonal que inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositido 3-cinasa (PI3K), se puede administrar con trastuzumab y quimioterapia, ya sea antes de la cirugía para tratar el cáncer de seno en etapa inicial, o para tratar el cáncer de seno avanzado; Ado-trastuzumab emtansina.

- 27 es un conjugado de anticuerpo y fármaco dirigido contra cánceres HER2 +. Trastuzumab es el anticuerpo y DM1 (inhibidor microtubular derivado de maytansina) el agente quimioterápico, unidos por un acoplador estable. Trastuzumab emtansina actúa inhibiendo selectivamente la vía de señalización de HER2 y llevando el quimioterápico DM1 directamente al interior de las células cancerosas HER2 +, se utiliza por sí solo para tratar el cáncer de seno avanzado en mujeres que han sido tratadas con trastuzumab y quimioterapia; Lapatinib.
- Es un inhibidor de la cinasa que se administra diariamente, se usa para tratar cáncer de seno avanzado y puede utilizarse junto con ciertos medicamentos de quimioterapia, trastuzumab o medicamentos de terapia hormonal; Neratinib.
- Es un inhibidor de la cinasa, se utiliza para tratar el cáncer de seno en etapa temprana después de que una mujer ha completado un año de trastuzumab, y se administra generalmente por un año.³²

IV.1.12.3. Uso de trastuzumab en Cáncer de mama HER2 Positivo.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2, el resultado es que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2.³³ En un estudio en el que se hizo una revisión sistemática de artículos que evaluaran la eficacia del trastuzumab y su efecto en pacientes con cáncer de mama HER2+ se encontró que el uso de este medicamento aumentó el tiempo de supervivencia libre de progresión de la enfermedad además de reducción de tamaño de los tumores.³⁴

IV.1.13. Cáncer de mama metastásico (CMM).

IV.1.13.1. Pauta cada 3 semanas.

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

IV.1.13.2. Pauta semanal.

La dosis de inicio recomendada de Herceptin es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 2 mg /kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

- Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel. El paclitaxel o el docetaxel pueden ser administrados el día siguiente tras la dosis de inicio de Herceptin e inmediatamente tras las dosis siguientes de Herceptin si la dosis precedente de Herceptin fue bien tolerada.
- Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa. Puede administrarse Herceptin junto con anastrozol desde el día 1.

IV.1.13.3. Cáncer de mama precoz (CMP).

IV.1.13.4. Pauta cada 3 semanas:

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

IV.1.13.5. Pauta semanal

Se debe administrar una dosis inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana, de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

IV.1.13.6. Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM deben ser tratados con trastuzumab hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año.³⁵

CAPITULO III

III.1. Variables

Supervivencia global en cáncer de mama HER2 positivo

Edad

Tiempo libre de enfermedad

Tratamiento

Grado diferenciación relacionado con la supervivencia global.

III.2. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento, hasta la fecha en años cumplidos	Años cumplidos	Numérico
Incidencia	La incidencia es el número de casos nuevos de una enfermedad o evento que aparecen en un intervalo de tiempo.	Tasas de incidencia, Frecuencias y porcentaje	Nominal
Supervivencia	Lapso temporal en que tarda un evento en ocurrir, sea éste beneficioso (curación, alta hospitalaria) o perjudicial (muerte, efecto adverso, recaída) o incluso indiferente (cambio de tratamiento) (Salazar Letona et al., 2014).	Si No	Numérica
Estadio del tumor	El estadiaje del tumor sirve para definir la localización, la extensión local y a distancia del mismo. Ello permite planificar el tratamiento más adecuado a cada situación y conocer el pronóstico (Estratificación TMN del AJCC 7ma. Edición, 2012).	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV	Numérica
Trastuzumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Agencia Europea de Medicamentos, 2010).	Ciclos recibidos	Nominal

III.3. MATERIAL Y MÉTODOS

III.3.1 Tipo de estudio.

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, sobre la supervivencia global y tasa de respuesta en cáncer de mama HER2 positivo en Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019.

III.3.2. Demarcación geográfica.

El estudio se realizó en el Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Tavares. Ubicado en la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón, Este, Calle Lic. Rafael Augusto Sánchez Ravelo; al Oeste, Av. Alma Mater, al Norte, Calle Antonio de la maza y al Sur, Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico

III.3.3. Universo

Estuvo constituido por todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama consultad en el Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019.

III.3.4. Muestra.

La muestra es no probabilística, estuvo constituida por las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que sobre expresaron el HER2/neu en el servicio de oncología clínica del instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en el periodo de agosto 2016-2019.

III.3.5. Criterios

III.3.5.1. De inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo.
2. Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que recibieron quimioterapia y trastuzumab.
3. Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con estadio clínico a partir de IA, IVBA.

III.3.5.1. De exclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 negativo.
2. Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que no recibieron quimioterapia y trastuzumab.
3. Pacientes con cáncer de mama in situ.

III.3.6. Instrumento de recolección de datos.

Se obtuvo la información a través de formulario de recolección de datos con las siguientes variables en hoja 8/11: edad, sexo, tiempo libre, estadio clínico, esquema de tratamiento recibido, statu, tratamiento quirúrgico, tiempo de fallecimiento, grado de diferenciación, tipo histológico, fecha de diagnóstico. (Ver anexo: instrumento de recolección de datos).

III.3.7. Tabulación.

Los datos que se obtuvieron en la investigación fueron ordenados, procesados y tabulados en el programa de computadora Microsoft Excel y Microsoft Word, fueron representados en gráficos y tablas para su posterior análisis y para demostrar los resultados obtenidos.

III.3.8. Análisis.

Los datos obtenidos a partir de la recolección de información de esta investigación fueron analizados mediante medidas de frecuencia simple.

III.3.9. Aspectos éticos.

El presente estudio será ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki³⁶ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias médicas (CIOMS)³⁷. El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión a través de la Escuela de Medicina y el comité de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como el Departamento de enseñanza del, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

Los mismos serán manejados con suma cautela e introducidos en la base de datos creadas con esta información y protegidas y manejada únicamente por los investigadores. Todos los informantes serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para la recolección de datos.

Todos los datos recopilados en este estudio serán manejados con el estricto apego a la confidencialidad.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otros autores, será justificada por su llamada correspondiente.

CAPÍTULO IV

IV.1. RESULTADOS

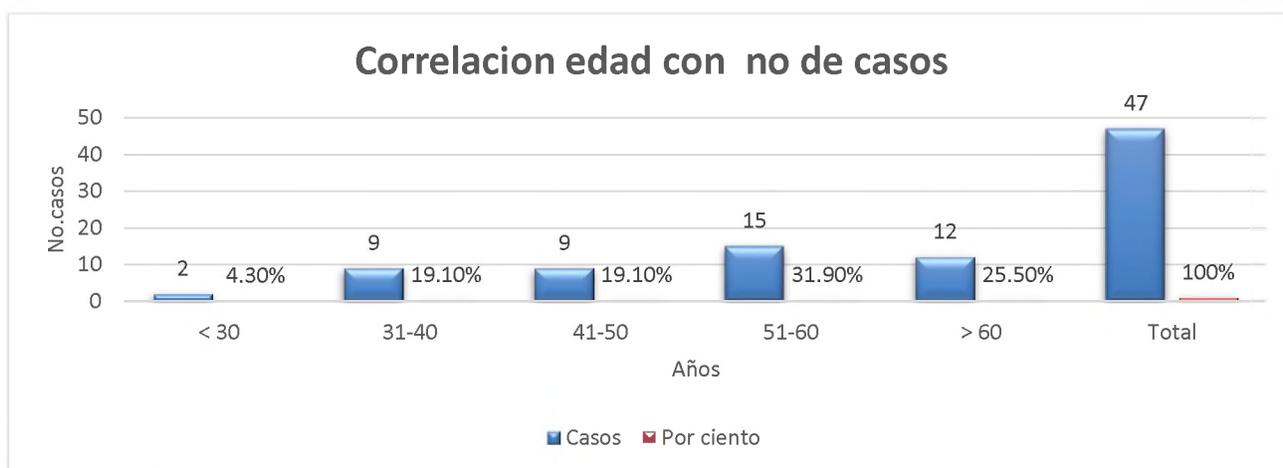
Tabla 1. Supervivencia global y tasa de respuestas en cáncer de mama her2 positivo en instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019. Edad.

Edad (años)	Casos	Por ciento
< 30	2	4.3
31 - 40	9	19.1
41 - 50	9	19.1
51 - 60	15	31.9
> 60	12	25.5
Total	47	100.0

Formulario recolección de datos

De acuerdo a la edad se encontró 15 casos en el grupo de edad de 51-60 años para un 31.9 por ciento, 12 casos en el grupo >60 años para un 25.5 por ciento, 9 casos en los grupos de edad 31-40 y 41-50 años para un 19.1 por ciento respectivamente.

Gráfico 1.

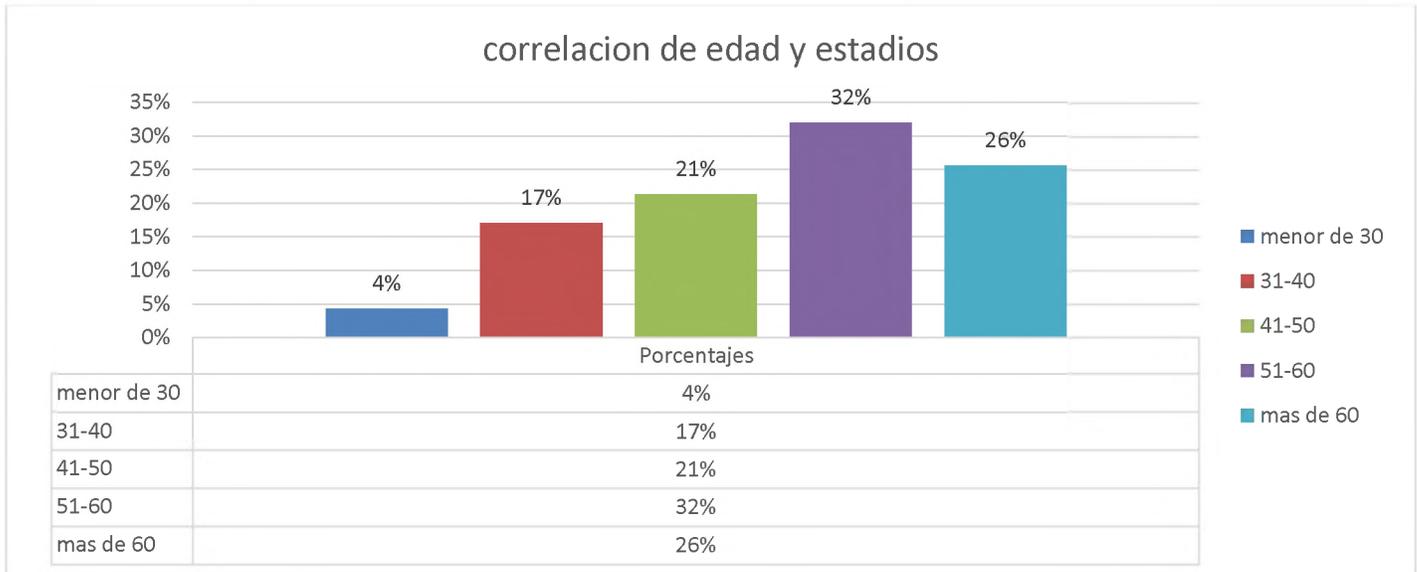


Fuente: Tabla 1

Tabla 2. Correlación de variables

Estadios	menor de 30	31-40	41-50	51-60	mayor de 60
Estadio IA			1		
Estadio IIA	1	2	3	4	2
Estadio IIIA		1	2	4	4
Estadio IB					
Estadio IIB	1			5	1
Estadio IIIB		3	1	1	4
Estadio IV		2	3	1	1
Total :	2	8	10	15	12
Porcentajes	4%	17%	21%	32%	26%

Grafico 2.



Fuente: Tabla 2

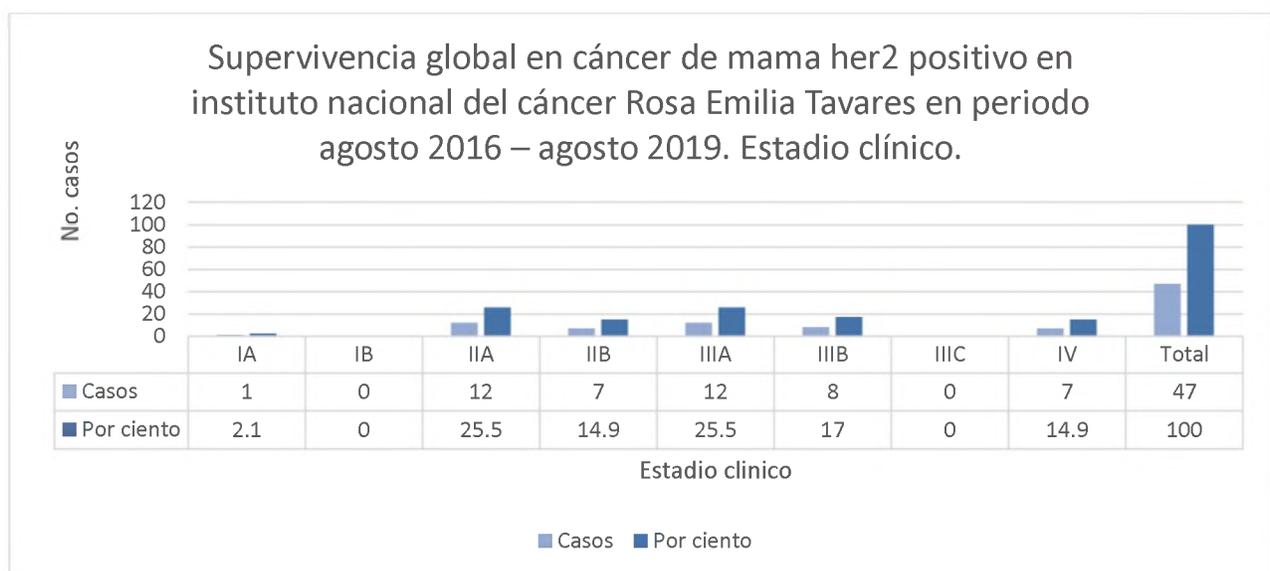
Tabla 3. Supervivencia global y tasa de respuesta en cáncer de mama her2 positivo en instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019. Estadio clínico.

Estadio clínico	Casos	Por ciento
IA	1	2.1
IB	0	0.0
IIA	12	25.5
IIB	7	14.9
IIIA	12	25.5
IIIB	8	17.0
IIIC	0	0.0
IV	7	14.9
Total	47	100.0

Fuente: formulario recolección de datos

En cuanto al estadio clínico IIA y IIIA se presentaron 12 casos para un 25.5 por ciento en ambas, seguido de 8 casos en estadio IIIB para un 17.0 por ciento, 7 casos en estadio IV para un 14.9 por ciento.

Gráfico 3.



Fuente: Tabla 3.

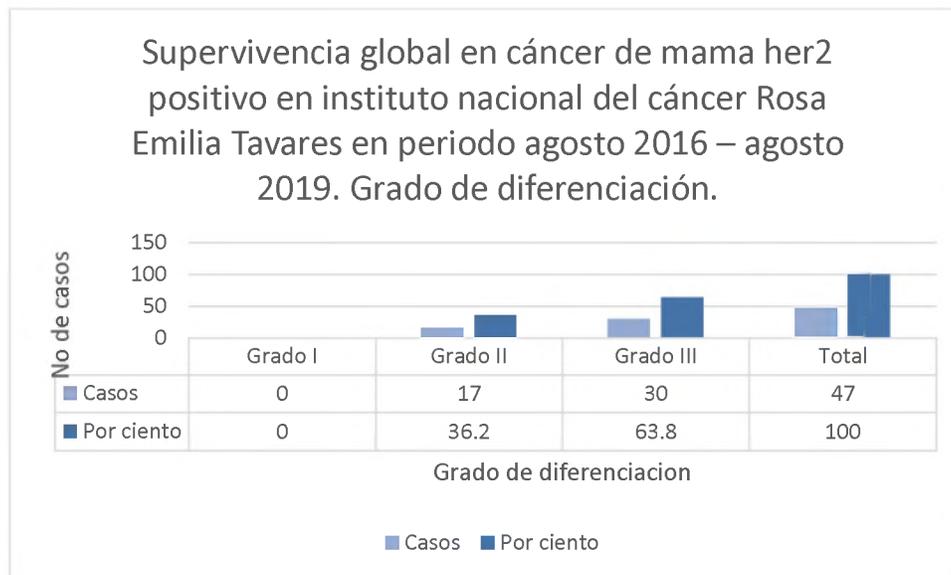
Tabla 4. Supervivencia global y tasa de respuesta en cáncer de mama her2 positivo en instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019. Grado de diferenciación.

Grado de diferenciación	Casos	Por ciento
Grado I	0	0.0
Grado II	17	36.2
Grado III	30	63.8
Total	47	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos.

Para el grado de diferenciación se encontró 30 casos en el grado III para un 63.8 por ciento, 17 casos con grado II para un 36.2 por ciento.

Gráfico 4.



Fuente: Tabla 4

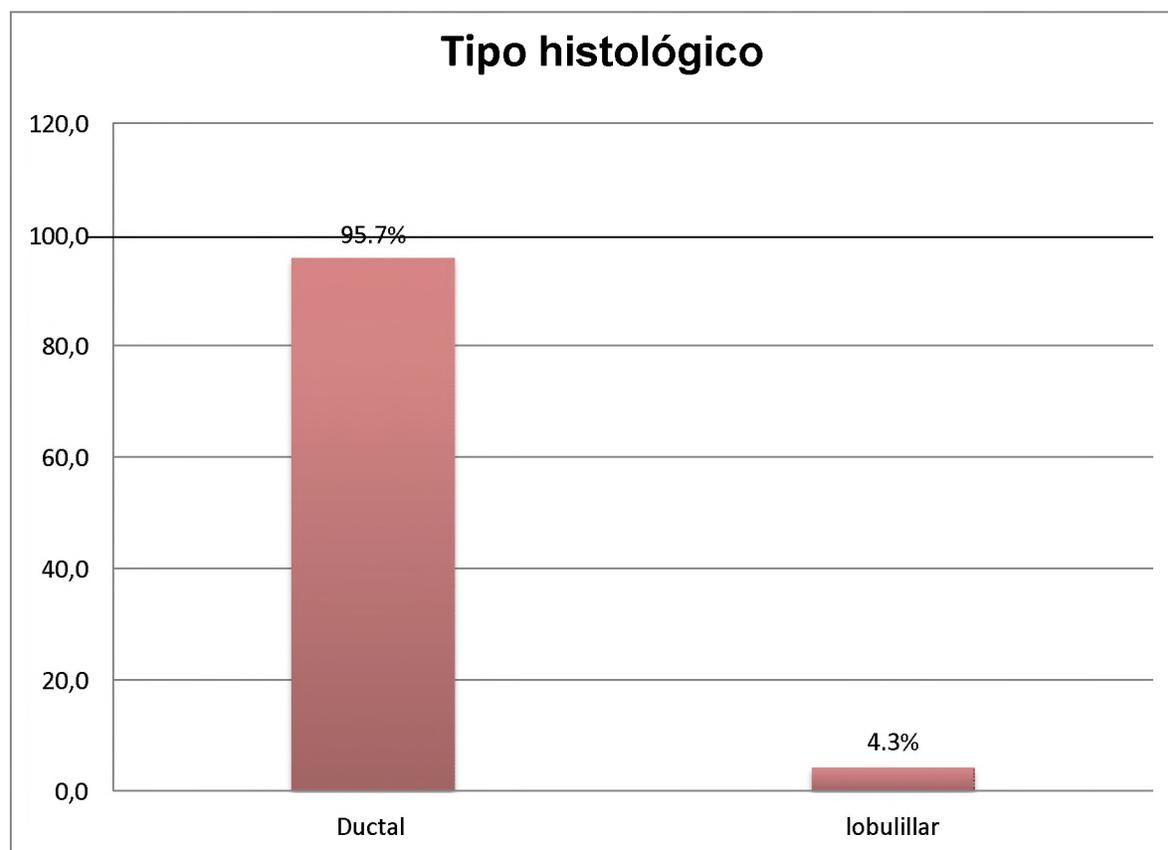
Tabla 5. Supervivencia global y tasa de respuesta en cáncer de mama her2 positivo en instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019. Tipo histológico.

Tipo histológico	Casos	Por ciento
Ductal	45	95.7
Lobulillar	2	4.3
Total	47	100.0

Fuente: Formulario recolección de datos.

Para el tipo histológico se encontró 45 casos tipo ductal para un 95.7 por ciento, lobulillar con 2 casos para un 4.3 por ciento.

Grafico 5.



Fuente: Tabla 5

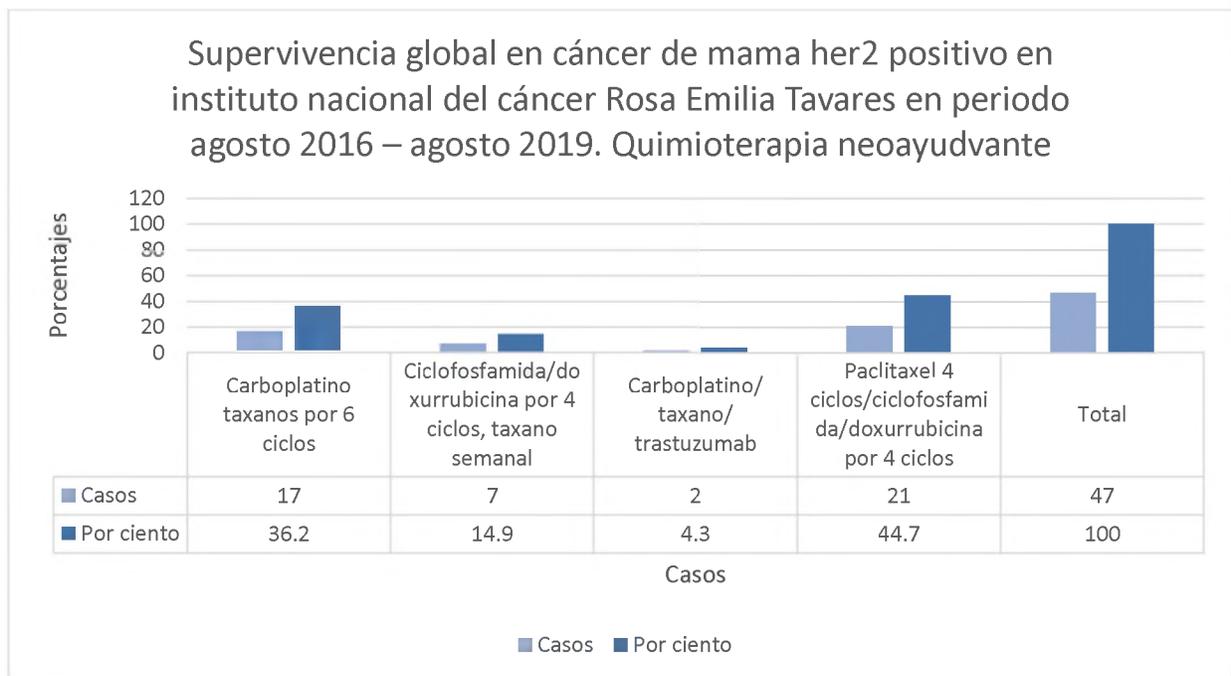
Tabla 6. Supervivencia global y tasa de respuesta en cáncer de mama her2 positivo en instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019. Quimioterapia neoadyuvante

Quimioterapia neoadyuvante	Casos	Por ciento
Carboplatino taxanos por 6 ciclos	17	36.2
Ciclofosfamida/doxurrubicina por 4 ciclos, taxano semanal	7	14.9
Carboplatino/ taxano/ trastuzumab	2	4.3
Paclitaxel 4 ciclos/ciclofosfamida/doxurrubicina por 4 ciclos	21	44.7
Total	47	100.0

Fuente: Formulario recolección de datos.

La paciente que recibieron quimioterapia neoadyuvante el Paclitaxel 4 ciclos/ciclofosfamida/doxurrubicina por 4 ciclos presento 21 casos para un 44.7 por ciento.

Grafico 6.



Fuente: Tabla 6

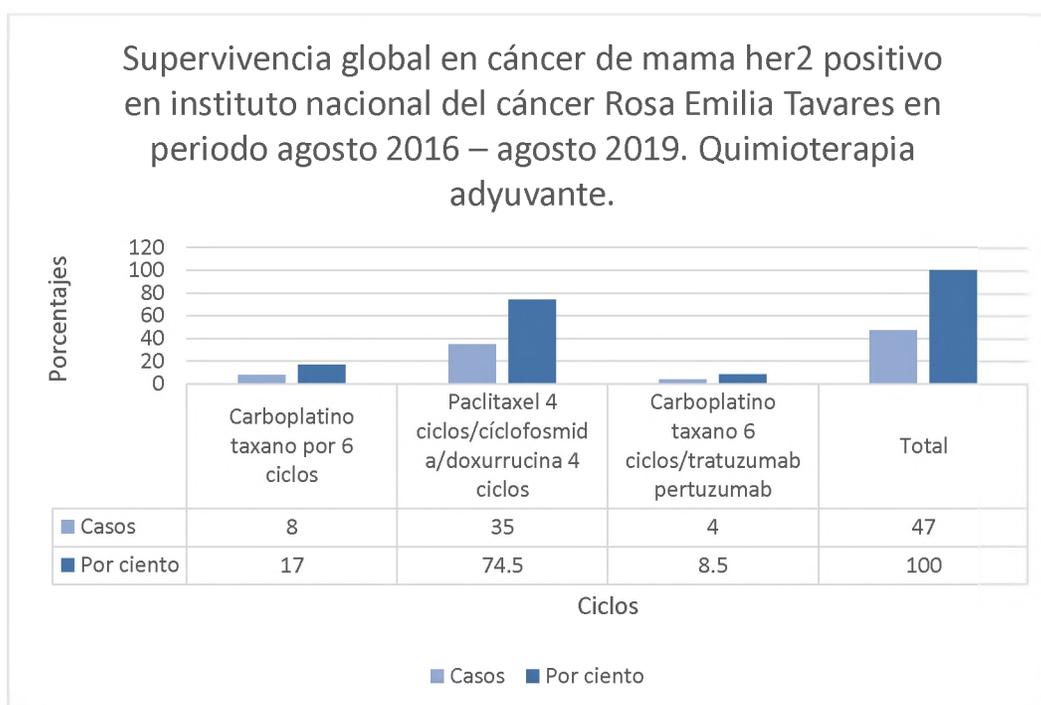
Tabla 7. Supervivencia global y tasa de repuesta en cáncer de mama her2 positivo en instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019. Quimioterapia adyuvante.

Quimioterapia adyuvante	Casos	Por ciento
Carboplatino taxano por 6 ciclos	8	17.0
Paclitaxel 4 ciclos/ciclofosmida/doxurrucina 4 ciclos	35	74.5
Carboplatino taxano 6 ciclos/trastuzumab pertuzumab	4	8.5
Total	47	100.0

Fuente: Formulario recolección de datos.

En cuanto a la quimioterapia adyuvante 35 casos se le aplico Paclitaxel 4 ciclos/ciclofosmida/doxurrucina 4 ciclos para un 74.5 por ciento, seguido de 8 casos que se le aplico Carboplatino taxano por 6 ciclos para un 17.0 por ciento, 4 casos se uso Carboplatino taxano 6 ciclos/trastuzumab para un 8.5 por ciento.

Grafico.



Fuente: Tabla 7

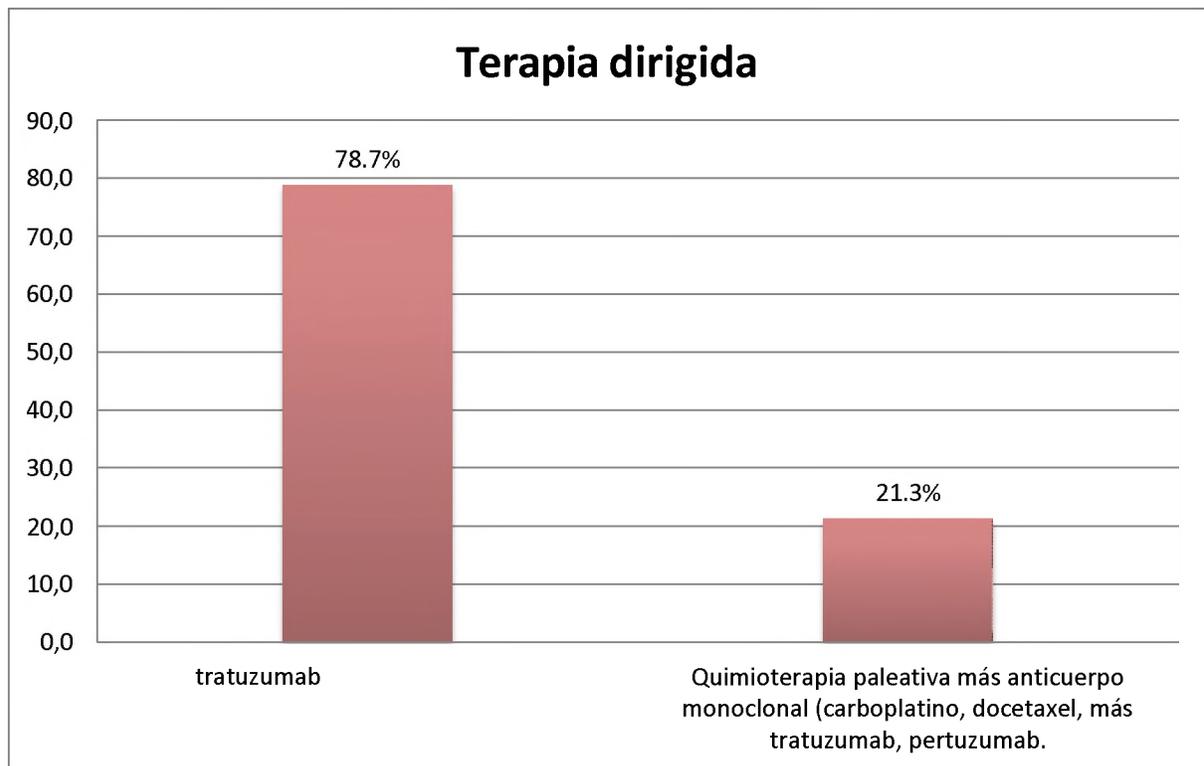
Tabla 8. Supervivencia global y tasa de respuesta en cáncer de mama her2 positivo en instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019. Terapia dirigida.

Terapia dirigida	Casos	Por ciento
trastuzumab adyuvante 12 meses	37	78.7
Quimioterapia paliativa más anticuerpo monoclonal (carboplatino, docetaxel, más trastuzumab, pertuzumab.	10	21.3
Total	47	100.0

Fuente: Formulario recolección de datos.

La terapia dirigida uso trastuzumab adyuvante 12 meses con 37 casos para un 78.7 por ciento, 10 casos recibieron Quimioterapia paliativa más anticuerpo monoclonal (carboplatino, docetaxel, más tratsuzumab, pertuzumab para un 21.3 por ciento.

Grafica 8.



Fuente: Tabla 8.

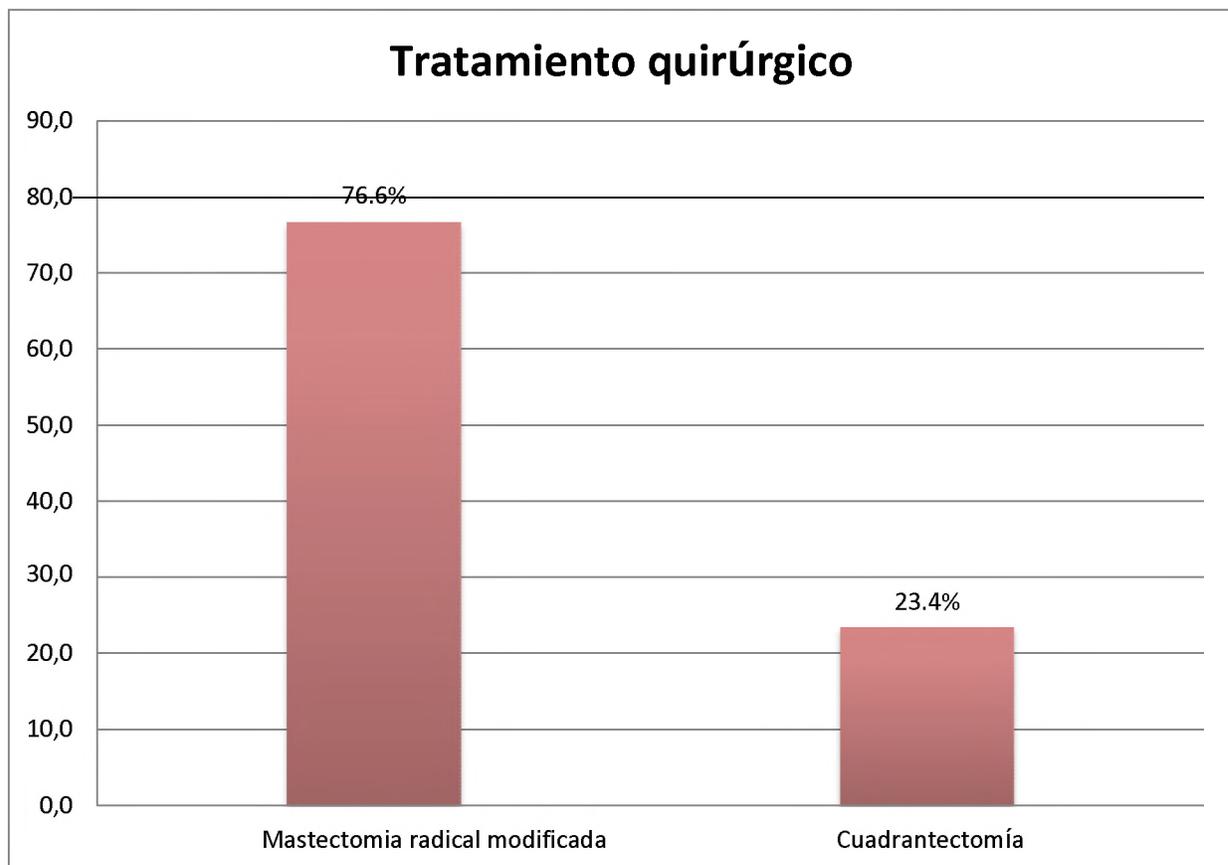
Tabla 9. Supervivencia global y tasa de respuesta en cáncer de mama her2 positivo en instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019. Tratamiento quirúrgico.

Tratamiento quirúrgico	Casos	Por ciento
Mastectomía radical modificada	36	76.6
Cuadrantectomía	11	23.4
Total	47	100.0

Fuente: Formulario recolección de datos.

En el tratamiento quirúrgico el más frecuente fue la mastectomía con 36 casos para un 76.6 por ciento y la Cuadrantectomía con 11 casos para un 23.4 por ciento.

Grafica 9.



Fuente: Tabla 9

Tabla 10. Supervivencia global y tasa de respuesta en cáncer de mama her2 positivo en instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019. Radioterapia.

Tabla 10.

Radioterapia	Casos	Por ciento
Si	15	31.9
No	32	68.1
Total	47	100.0

Fuente: Formulario recolección de datos.

De un total de 47 pacientes, solo recibieron radioterapia 15 casos , para un total de 31.9%.

Grafica 10.

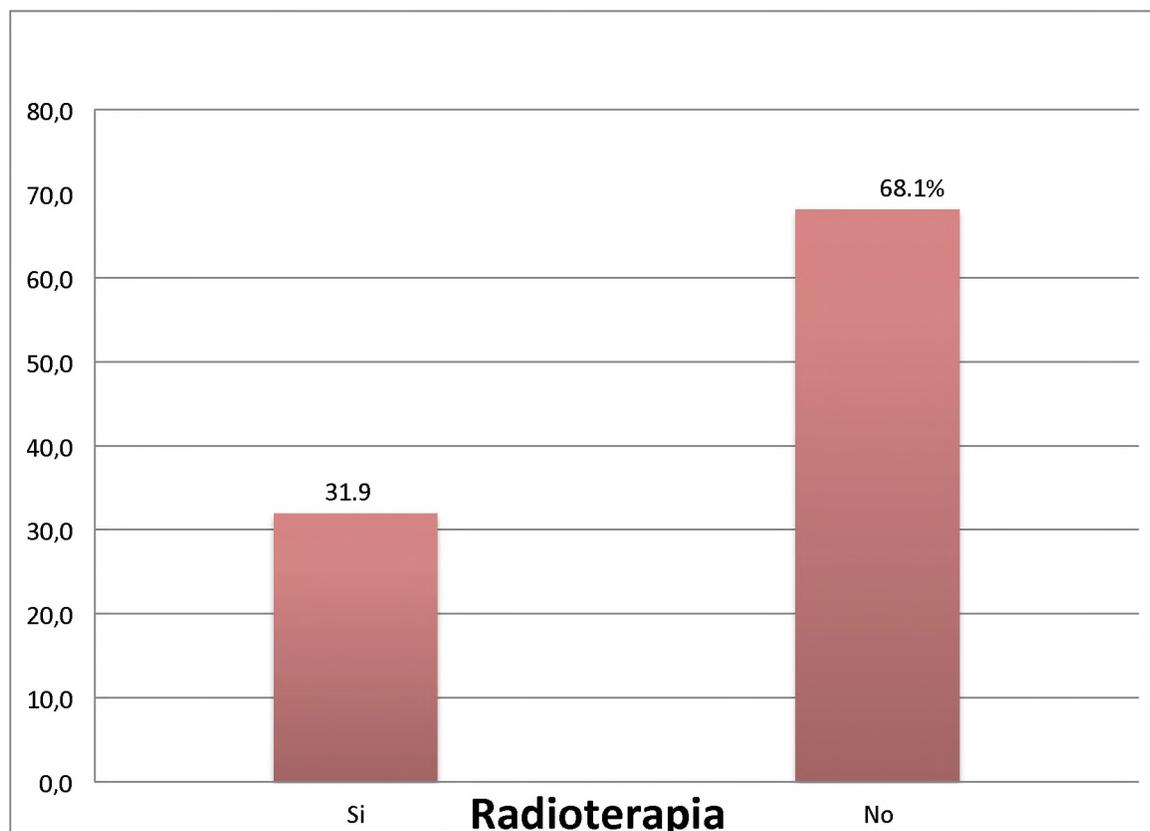


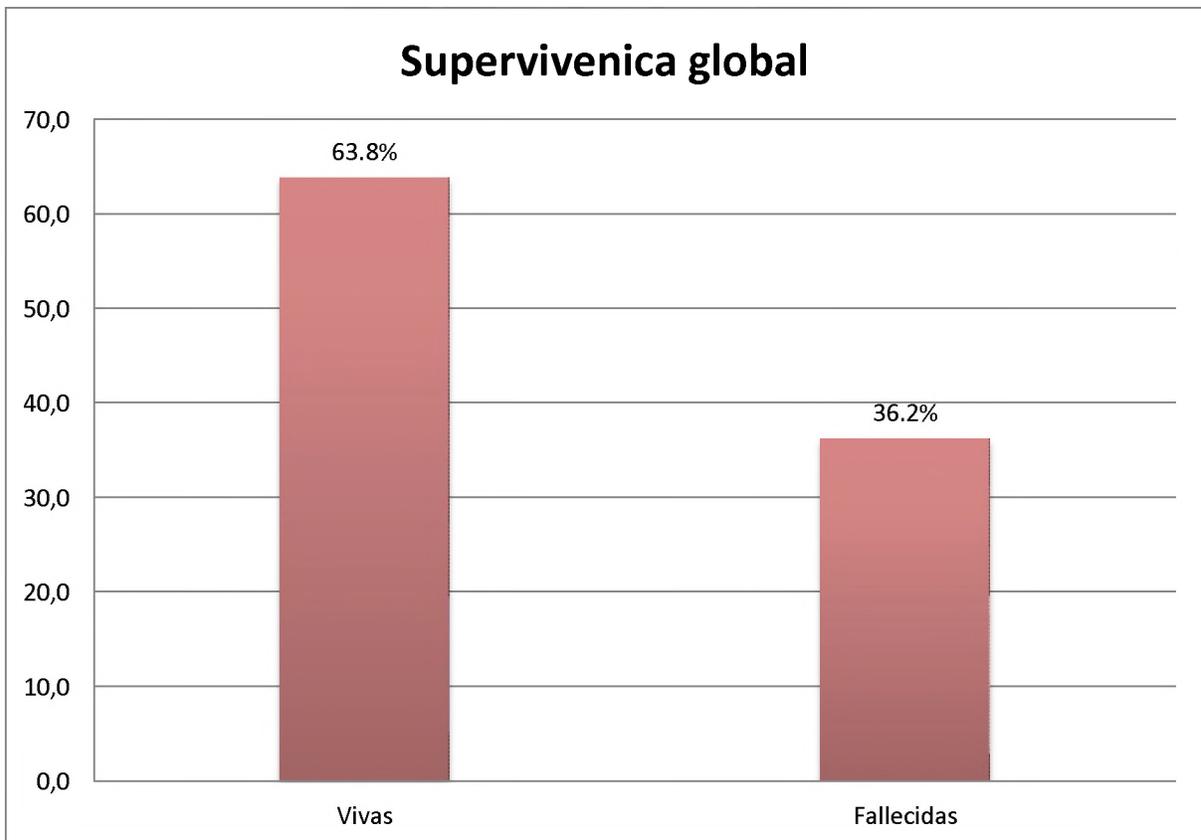
Tabla 11. Supervivencia global y tasa de respuesta en cáncer de mama her2 positivo en instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019. Supervivencia global.

Supervivencia global	Casos	Por ciento
Vivas	30	63.8
Fallecidas	17	36.2
Total	47	100.0

Fuente: Formulario recolección de datos.

La supervivencia global fue de 30 pacientes vivas para un 63.8 por ciento, fallecidas fueron 17 casos para un 36.2 por ciento.

Grafica 11.



Fuente: Tabla 11

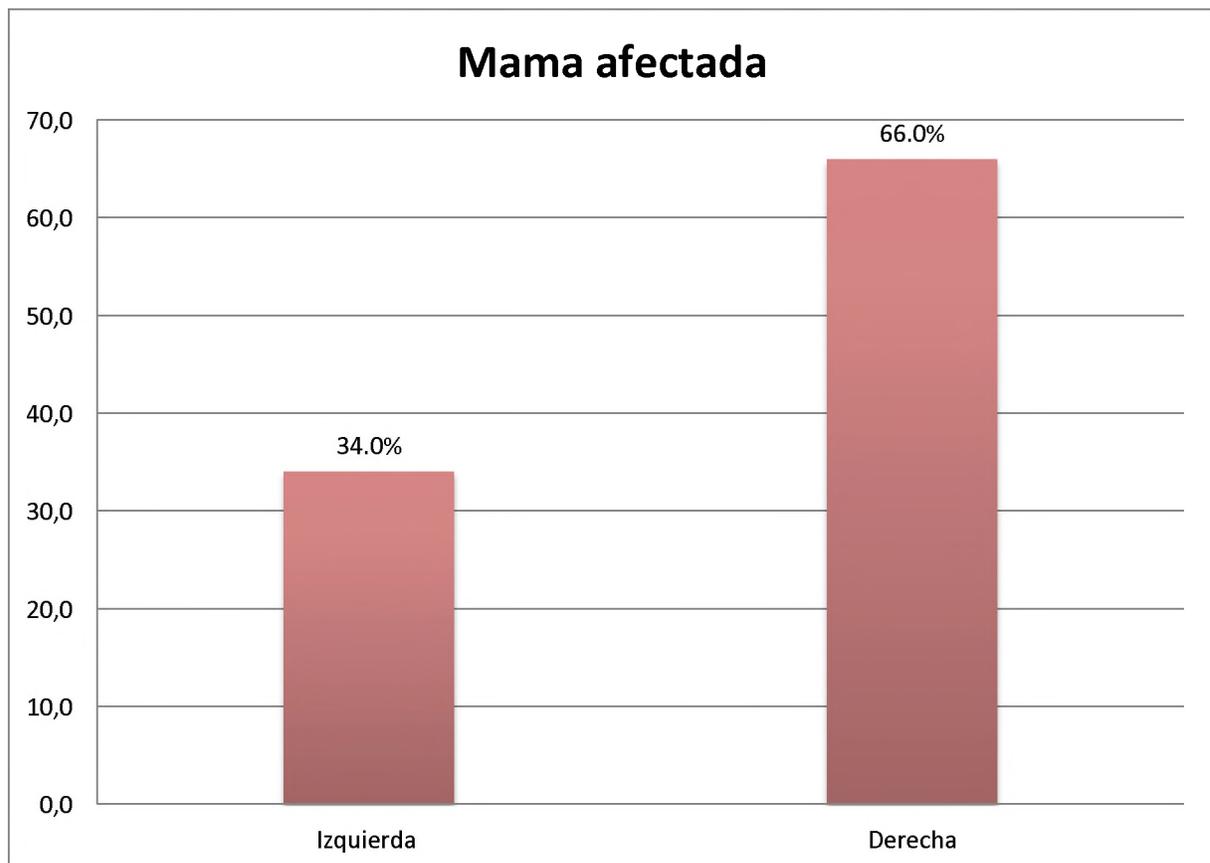
Tabla 12. Supervivencia global y tasa de respuestas en cáncer de mama her2 positivo en instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019. Mama afectada.

Mama más afectado	Casos	Por ciento
Izquierda	16	34.0
Derecha	31	66.0
Total	47	100

Fuente: Formulario recolección de datos.

De acuerdo a la mama más afectada fue la derecha con 31 casos para un 66.0 por ciento, 16 casos fueron en la izquierda para un 34.0 por ciento.

Grafica 12.



Fuente: Tabla 11

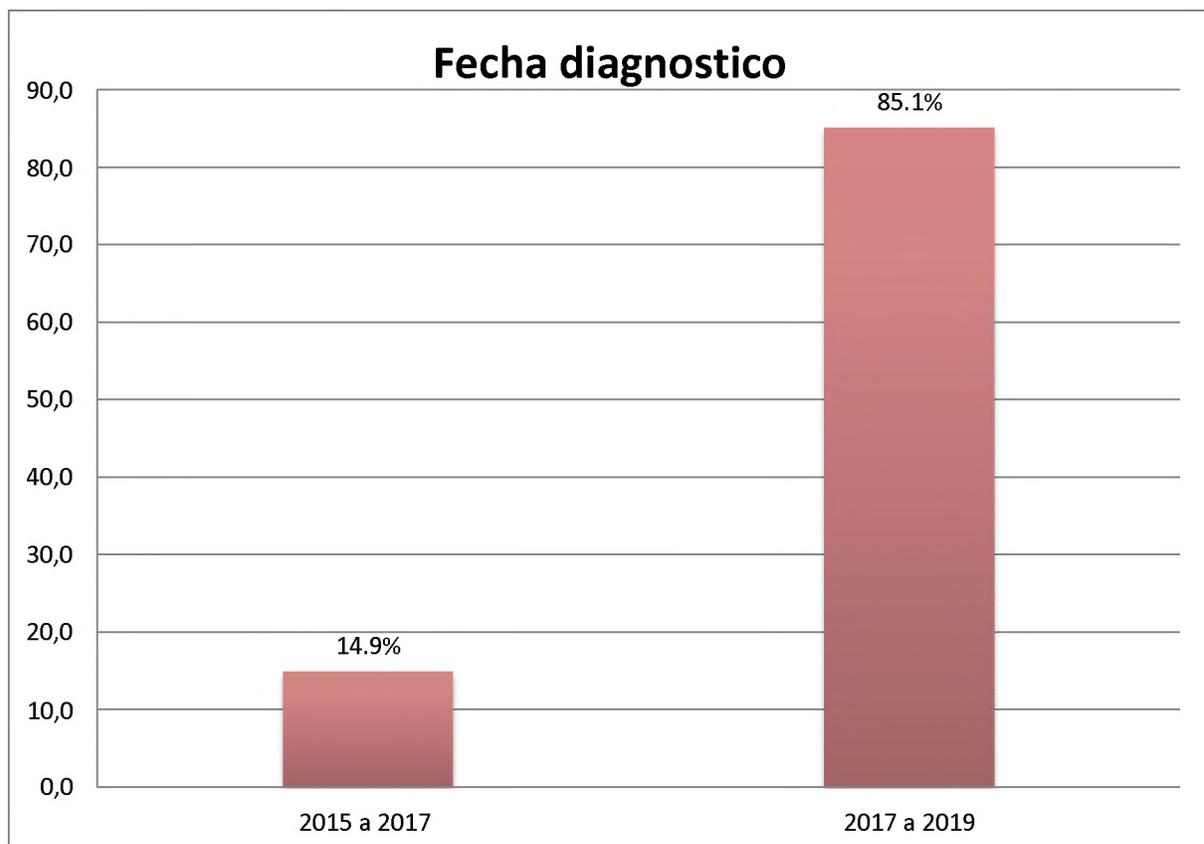
Tabla 13. Supervivencia global y tasa de respuestas en cáncer de mama her2 positivo en instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019. Fecha diagnóstica.

Fecha diagnóstica	Casos	Por ciento
2015 a 2017	7	14.9
2017 a 2019	40	85.1
Total	47	100

Fuente: Formulario recolección de datos.

En cuanto a la fecha de diagnóstico se encontró que del 2017 al 2019 hubo 40 casos para un 85.1 por ciento, seguido de 7 casos reportados en el 2015 a 2017 para un 14.9 por ciento.

Gráfico 13



Fuente: Tabla 13

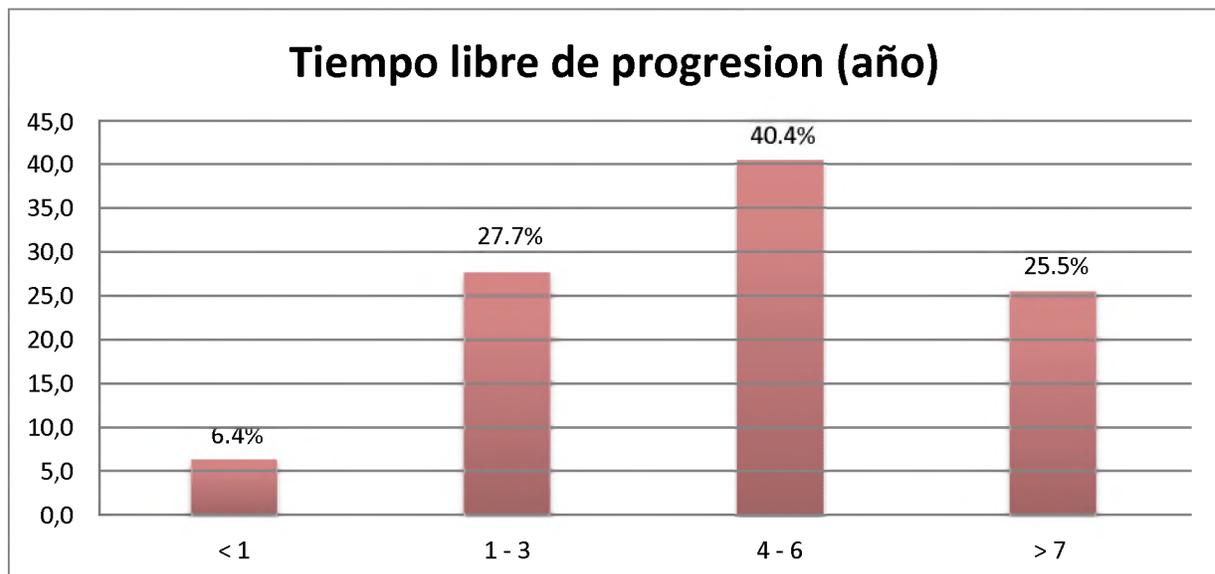
Tabla 14. Supervivencia global y tasa de respuestas en cáncer de mama her2 positivo en instituto nacional del cáncer Rosa Emilia Tavares en periodo agosto 2016 – agosto 2019.

Tiempo libre de progresión (años)	Casos	Por ciento
< 1	3	6.4
1 - 3	13	27.7
4 - 6	19	40.4
> 7	12	25.5
Total	47	100.0

Fuente: Formulario recolección de datos.

En cuanto al tiempo libre de progresión (años) 19 casos tuvieron de 4-6 años para un 40.4 por ciento, 13 casos con 1-3 años para un 27.7 por ciento, 12 casos > 7 años para un 25.5 por ciento.

Gráfico 14.



Fuente: Tabla 14.

IV.2. DISCUSIÓN.

Veliz Falcones, (2015). Realizó un estudio donde describe que la expresión del gen HER2 fue de 36 %, además, el 70,8 % de estos se expresó en mujeres mayores de 50 años. ³ en nuestro estudio la edad se encontró 15 casos en el grupo de edad de 51-60 años para un 31.9 por ciento, 12 casos en el grupo >60 años para un 25.5 por ciento, 9 casos en los grupos de edad 31-40 y 41-50 años para un 19.1 por ciento respectivamente.

Veliz Falcones, (2015). Realizó un estudio donde describe que la expresión del gen HER2 fue de 36 %, además, el 70,8 % de estos se expresó en mujeres mayores de 50 años, estadio clínico II de 65 %, estadio clínico III de 63 % y estadio IV de 0 %, con un Log-Rank de 0,99. ³ En nuestro estudio el estadio clínico 12 casos presentó estadio IIA y IIIA para un 25.5 por ciento en ambas, seguido de 8 casos en estadio IIIB para un 17.0 por ciento, 7 casos en estadio IV para un 14.9 por ciento.

En el artículo “influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial”, señalan que la mediana del tamaño tumoral patológico fue de 2,8 cm, lo que concuerda con la tesis, que la mayor parte de los casos se encuentran entre 2 a 5 cm. con un 47,06%. Además, también se señala en dicho artículo que la mayor proporción de tumores se presentó en grado histológico I con un 91,1%, seguido de grado II con un 6,3% y grado III con un 0,1%. En dicho artículo señalan que en todo el periodo de seguimiento, se observaron que en cuanto a recurrencias el 7.24% fueron locales, y el 92,75% fueron a distancia, lo que no concuerda con el trabajo de investigación, porque se encontró que en mayor porcentaje (61,76%) no hubo recurrencia, mientras que el 32,35% tuvo recurrencia local. En nuestro estudio el grado de diferenciación se encontró 30 casos en el grado III para un 63.8 por ciento, 17 casos con grado II para un 36.2 por ciento.

Montoya-Restrepo, et al. Características y supervivencia de pacientes con cáncer de seno metastásico HER2-positivo en la era post-trastuzumab. Revista Colombiana de Cancerología. 2018. Se incluyeron 101 pacientes. La mediana de seguimiento fue 46,6 meses (rango 13-155 meses), la SG a cinco años fue 41% (IC95%: 31%-50%) y

a diez años 13% (IC95%: 4%-30%). Tuvieron mayor SG pacientes con enfermedad en recaída, con estadios I y II, las mayores de 40 años, menopáusicas, con tumores con grado histológico bajo y co-expresión de receptores hormonales. Las pacientes que recayeron tuvieron mayor SG que las que hicieron metástasis de novo (HR: 0,47, IC95%: 0,27-0,81) ajustado por las otras variables.³⁸ En nuestro estudio el tipo histológico se encontró 45 casos tipo ductal para un 95.7 por ciento, lobulillar con 2 casos para un 4.3 por ciento.

Velasco Capellas Montserrat. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science. En el estudio ECTO, se aleatorizó a las pacientes a 4 ciclos de doxorubicina/paclitaxel seguidos de 4 ciclos de CMF en esquema neoadyuvante, frente a 2 esquemas en adyuvancia: el mismo esquema y un tercer brazo de 4 ciclos de doxorubicina seguido de 4 ciclos de CMF. La pCR en la rama de QTN fue de un 23% en mama y un 20% en mama y axila. El porcentaje de cirugía conservadora fue mayor en la neoadyuvancia (el 65 frente al 34%; $p < 0,001$). A los 5 años de seguimiento¹⁰, la SLE ($p=0,24$) y la SG ($p=0,81$) fueron similares en las 2 ramas.⁴⁰ En nuestro estudio la quimioterapia neoadyuvante el Paclitaxel 4 ciclos/ciclofosfamida/doxorubicina por 4 ciclos presento 21 casos para un 44.7 por ciento, 17 casos usaron Caroplatino taxano por 6 ciclos para un 36.2 por ciento, 7 casos usaron Ciclofosfamida/doxorubicina por 4 ciclos taxano semanal por 12 ciclos para un 14.9 por ciento.

SABC2 2020: La quimioterapia de rescate parece ineficaz en cáncer de mama de alto riesgo, RE-positivo, HER2-negativo Diciembre 11, 2020. Lo administrado incluyeron doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel (36%); paclitaxel semanal (33%); docetaxel y ciclofosfamida (20%), otro régimen que contiene doxorubicina y / o taxano (10%) y ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (1%). En general, el 21% de las pacientes no completaron el ciclo planificado de quimioterapia neoadyuvante debido a la toxicidad o al rechazo. En total, 154 pacientes fueron sometidas a mastectomía o cirugía conservadora de mama. En nuestro estudio la quimioterapia adyuvante 35 casos se le aplico Paclitaxel 4

ciclos/ciclofosmida/doxurricina 4 ciclos para un 74.5 por ciento, seguido de 8 casos que se le aplico Caroplatino texano por 6 ciclos para un 17.0 por ciento, 4 casos se uso Caroplatino texano 6 ciclos/ trastuzumab perjeta para un 8.5 por ciento.

El Instituto Nacional Del Cáncer & Surveillance Epidemiology and End Results Program, (2017) pacientes con cáncer de mama HER2 positivo a 5 años evidentemente aumenta mientras más ciclos de trastuzumab recibieron las pacientes, así, se encontró que la sobrevida en aquellas pacientes que interrumpieron el tratamiento y que recibieron menos de 8 ciclos fue de 80 %. En aquellas pacientes que no recibieron trastuzumab la sobrevida fue de 81 % ligeramente superior al grupo anterior. Y, por otra parte, aquellas pacientes que cumplieron con más de 90 % de tratamiento, y que recibieron más de 15 ciclos la sobrevida fue de 100 % en los 5 años.³⁹ En nuestro estudio la terapia dirigida uso Herceptin adyuvante 12 meses con 37 casos para un 78.7 por ciento, 10 casos usaron Quimioterapia paleativa más anticuerpo monoclonal (carboplatino, docetaxel, más trastuzumab, pertuzumab para un 21.3 por ciento.

Aparicio Cerna Yanira. Perfil Epidemiológico de cáncer de mama HER-2 positivo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015. Lima – Perú 2016. La edad media fue de 48 años (11,76%), el tamaño tumoral más frecuente fue de 2 a 5 cm (47,06%), el grado histológico más frecuente corresponde a pobremente diferenciado (64,71%), el mayor porcentaje (61,76%) no tuvo recurrencia local, el mayor porcentaje (94,12%) no tuvo metástasis, el tratamiento más frecuente fue el de terapia doble (50,00%), que incluye mastectomía radical y quimioterapia. En nuestro estudio el tratamiento quirúrgico el más frecuente fue la mastectomía con 36 casos para un 76.6 por ciento y la Cuadrantectomía con 11 casos para un 23.4 por ciento.

Coello, Carlos; et al. Cáncer de mama en ancianas. Factores pronósticos y tratamiento. Venezuela. 2019. 189 pacientes fueron evaluadas con un seguimiento promedio de 48,4 meses, 53,5 % con radioterapia, 49,2 % con hormonoterapia y 52,9 % con quimioterapia.⁴³ En nuestro estudio la radioterapia reporto 32 casos no se les

aplico para un 68.1 por ciento, 15 casos si usaron radioterapia para un 31.9 por ciento.

Veliz Falcones, (2015). Realizó un estudio donde describe que la expresión del gen HER2 fue de 36 %, además, el 70,8 % de estos se expresó en mujeres mayores de 50 años. En Loja durante el año 2014, la localización más frecuente de cáncer en mujeres fue en la mama con un 21 %, con una tasa de mortalidad de 7,9 por cada 100000 mujeres, durante los años 2006 - 2010 según la supervivencia de las pacientes Lojanas con cáncer de mama disminuye a medida que aumenta el estadio en que es diagnosticado el cáncer, es así que la probabilidad de supervivencia a 5 años en estadio clínico I es de 75 %.³ En nuestro estudio la supervivencia global fue de 30 pacientes vivas para un 63.8 por ciento, fallecidas fueron 17 casos para un 36.2 por ciento.

Duvergel Calderín Dayanis, et al. Caracterización histopatológica del cáncer de mama infiltrante HER2 positivo en el Hospital Hermanos Ameijeiras. Cuba 2019 La mama más afectada fue la derecha con el 45,2 % y la localización más frecuente el cuadrante supero-externo con el 26,9 %.⁴² En nuestro estudio la mama más afectada fue la derecha con 31 casos para un 66.0 por ciento, 16 casos fueron en la izquierda para un 34.0 por ciento.

No hubo datos ni internacionales ni nacionales sobre la fecha de diagnóstico, por lo que dejamos abierta esta variable para nuevas investigaciones. En nuestro estudio la fecha de diagnóstico se encontró que del 2017 al 2019 hubo 40 casos para un 85.1 por ciento, seguido de 7 casos reportados en el 2015 a 2017 para un 14.9 por ciento.

Dorado-Roncancio EF, Vázquez-Nares JJ, Hernández-Garibay CA, García González IJ. Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama: experiencia en una institución de Jalisco, México. 2020 mayo. El 24.4% tuvo recurrencia, con una media de supervivencia de 46.8 meses. Se demostró significación estadística entre la etapa, grado histológico, reporte inmunohistoquímico e invasión ganglionar y la supervivencia.⁴¹ En nuestro estudio el tiempo libre de progresión (años) 19 casos

tuvo de 4-6 años para un 40.4 por ciento, 13 casos con 1-3 años para un 27.7 por ciento, 12 casos > 7 años para un 25.5 por ciento.

CAPITULO V.

V.1. CONCLUSIÓN.

De acuerdo a los resultados podemos concluir, que existe una asociación entre el cáncer de mama HER2 sobrepresado en pacientes mayores de 50 años y con alto grado histológico, grado III, el tipo histológico ductal infiltrante, solo dos casos tuvieron histología lobulillar. El 43.5% de los casos fueron avanzados localmente, en estadio IIIA y B. En relación a la edad el cincuenta por ciento (50%) de las pacientes tenía entre cuarentiuno y sesenta años, es decir en mujeres jóvenes.

La supervivencia global obtenida en este estudio fue de sesenta y tres punto ocho por ciento (63 .8 %) por ciento a 3 años y el 40.4% de las pacientes tuvieron un tiempo libre de enfermedad entre 4 y 6 años, al recibir esquema de tratamiento basado en antraciclicos, taxanos secuencial y la adición de trastuzumab, tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia, datos esto que se relaciona con los estudios revisados.

V.2. RECOMENDACIÓN

En vista de los resultados obtenidos en la investigación de la supervivencia global en cáncer de mama HER2 positivo en el Instituto Nacional Rosa Emilia Tavares en el periodo Enero 2016- 2019 se recomienda aumento en la cobertura de seguro nacional de salud, para así evitar retrasos o tratamientos incompletos de la terapia dirigida a base de trastuzumab en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

De igual modo implementar organizaciones de apoyo a pacientes con esta condición para gestionar ayuda a paciente de escaso recurso para así poder recibir en el tiempo oportuno la terapia dirigida.

Por otro lado es importante concientizar a las pacientes para la culminación de los 12 meses del tratamiento.

Implementar un plan de acción a través de la sociedad médica con la finalidad de ampliar la cobertura, ya que por la falta de la misma se limita al paciente con el tratamiento, así con este plan de acción los pacientes tienen mayor posibilidad de recibir la terapia dirigida y completar el tratamiento.

Del mismo modo es importante educar a la población sobre la detección precoz con el objetivo de hacer diagnósticos tempranos y aumentar la supervivencia global del cáncer de mama HER2 positivo.

V.3. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama: prevención y control. Retrieved June 25, 2017, from WHO website: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>(2017).
2. International Agency for Research on Cancer, & World Health Organization. (2014). World Cancer Report 2014 (B. STEWART & C. WILD, Eds.). Retrieved from <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/WorldCancer-Report-2014>
3. Falcones Veliz, K. B. Caracterización del cáncer de mama en el Hospital Abel Gilbert Ponton periodo diciembre 2013 a diciembre 2014 (Universidad De Guayaquil). Retrieved from http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/10708/1/CANCER_DE_MAMA.pdf
4. Cordero, A., Sánchez, N., López, P., Ramírez, P., Rillo, G.; López, S.; Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México; Nutrición hospitalaria [Internet]. 2012 [citado 14 Jul. 2017]; 27:1631-1636. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v27n5/38original29.pdf>
5. Ramos Muñoz, W., Rolando Venegas, D.; Análisis De La Situación Del Cáncer En El Perú. [Internet]; 2013 [citado 26 Jul. 2017]; Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf
6. Juan M., Gonzales P., Kuri P., Velasco M., Gutierrez F., Palacios G., et al; Prevección y Control del Cáncer de la Mujer 2013-2018 [Internet]; 2012 [Citado 2 Jun. 2017] Disponible en: http://cneqsr.salud.gob.mx/contenidos/descargas/cama/PrevencionyControldelCancerdelaMujer_2013_2018.pdf
7. INEN: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [internet]; Perú: INEN; 2005 [citado 1 Jun 2017]; Situación del cáncer de mama en el Perú; Disponible en: http://bvsp.er.paho.org/videosdigitales/matedu/20111205_Cancer_Mama_Epi.pdf?ua=1

8. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de seno. Retrieved July 2, 2017, from NIH-INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER website: 47 [\(https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq\)](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq).(2017).
9. Breastcancer.org. Estadísticas del cáncer de mama en los Estados Unidos. Retrieved July 2, 2017, from breastcancer.org website: http://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer_de_mama/estadisticas.(2017).
10. Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de mama: Pronóstico (supervivencia y mortalidad). Retrieved July 4, 2017, from aecc website: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/pronostico.aspx>.(2017).
11. International Agency for Research on Cancer/ World Health Organization. GLOBOCAN 2012: estimación de la incidencia, Mortalidad y Prevalencia del cáncer en el Mundo en 2012. Retrieved July 23, 2017, from IARC website: http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx. (2012).
12. Muñoz, R. Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010: mama. In ISSUE (Vol. 15). Retrieved from https://issuu.com/solcaquito/docs/epidemiologia_de_cancer_en_quito_20.(2014).
13. Jaramillo, J., & Castillo, J. Registro Hospitalario Loja, VII encuentro de registros de cáncer del Ecuador. Guayaquil: SOLCA.(2015).
14. Cancer.Net. Cáncer de mama: Estadísticas. Retrieved July 10, 2017, from Cancer.net website: <http://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-mama/estadísticas>.(2015).
15. Woyke, E. Historia del primer fármaco de precisión: Herceptin, el medicamento "esencial" Retrieved August 7, 2017, from 49 <https://www.technologyreview.es/s/6410/historia-del-primer-farmaco-de-precisionherceptin-el-medicamento-esencial>.(2016).
16. Albanell, J. Transformando la historia natural del cáncer de mama HER2+ con anticuerpos anti-HER2 (pp. 1–30). pp. 1–30. Retrieved from https://www.seap.es/documents/228448/527117/03_Albanell.pdf.(2015).

17. Beltrán Ortega, A. Cáncer De Mama-México. Facmed-UNAM, 1–19. Retrieved from http://www.facmed.unam.mx/sms/temas/2010/10_oct_2k10.pdf.(2010).
18. Gradishar, W. J., Anderson, B. O., Balassanian, R., Blair, S. L., Burstein, H. J., Cyr, A., ... Shear, D. A. (2016). Guía de práctica clínica en oncología de la NCCN: Cáncer de mama. Retrieved from https://www.fundacioneco.es/wp-content/uploads/2017/06/v2-2016_mama-spanish-guideline-pdf.pdf.
19. Ministerio de Salud Perú, & Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. (2011). Guía de Práctica Clínica: Cáncer de mama. Ministerio de Salud Perú, pp. 1–130. Retrieved from http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2011/25042011_CAN CER_MAMA_19_04_11.pdf
http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2011/25042011_CANCER_MAMA_19_04_11.pdf.
20. SOLCA/Registro de Tumores SOLCA Matriz. (2013). porcentaje y número de casos y muertes según tipo de cáncer. Retrieved July 23, 2017, from SOLCA website: <http://www.estadisticas.med.ec/webpages/tablas.jsp>.
21. Salazar Letona, F. E., Ríos Rodríguez, G. A., & Del Cid Fratti, J. D. (2014). SOBREVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN LOS RECEPTORES EXPRESADOS. UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA.
22. Díaz Faes, J., Tejerina, A., & Ruibal, Á. Cáncer de Mama: Aspectos de Interés Actual (Primera). Retrieved from <http://booksmedicos.org/cancer-de-mama- aspectosde-interes-actual/#more-119337>.(2012).
23. Lourdes Brusco, C. R. MARCADORES BIOLÓGICOS EN EL CÁNCER DE MAMA. Revista Argentina de Mastología, 34(1), 67–109. Retrieved from http://revistasamas.org.ar/numeros/2015_vol34_n124/7.pdf.(2015).
24. Leroux, F. Marcadores biológicos en cáncer de mama. Revista Argentina de Mastología, 32(114), 89–119. Retrieved from http://revistasamas.org.ar/numeros/2013_vol32_n114/Monografia.m14.pdf.(2013).

25. Ostinelli, C., Mandó, P., Pérez, C., Rizzo, M., Rivero, S., Costanzo, M., ... Chacón, R. (2016). TDM-1 en cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Experiencia institucional. *Oncología Clínica*, 21, 61–64. Retrieved from <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/10/882192/oncologia-clinica-vol-21- numero3 1-9-12.pdf>.
26. National Cancer Institute, & Surveillance Epidemiology and End Results Program. (2017). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. Retrieved July 17, 2017, from National Cancer Institute website: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
27. Moja, L., Tagliabue, L., Balduzzi, S., Premlli, E., Pistotti, V., Guarneri, V., & D'Amico, R. (2012, April 18). Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006243>.
28. Foged, N. T., Brüggmann, A., & Jørgensen, J. T. The HER2 CISH pharmDx TM Kit in the assessment of breast cancer patients for anti-HER2 treatment. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 13(3), 233–242. <https://doi.org/10.1586/erm.13.6>. (2013).
29. Ministerio de Salud de Chile. Tratamiento basado en Trastuzumab para el cáncer de mama que sobreexpresan el gen HER2. , (2018).
30. Matus Santos, J., Arce Salinas, C., Flores Díaz, D., Reynoso Noverón, N., Villarreal Garza, C., Alvarado Miranda, A.,... Mohar Betancourt, A. (2015). Actualidades del tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2-positivo. *Revista Mexicana de Mastología*, 5(1), 18–22. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-2015/ma151d.pdf>.
31. Lapo Granda, M. L. Supervivencia de pacientes con cáncer invasivo de mama diagnosticados durante el 2007 en el instituto del Cáncer SOLCA-Loja. Universidad Técnica Particular de Loja. (2016).
32. American Cancer Society. Terapia dirigida para el cáncer de seno. Retrieved June 8, 2019, from American Cancer Society website: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/terapia-dirigida- para-elcancer-de-seno.html>. (2017).

33. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica o resumen de las características de Herceptin. In Agencia Europea de Medicamentos. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3>.(2010).
34. Kaplan, M., & Díaz, A. Efectos del Trastuzumab como Terapia Coadyuvante para Pacientes con Cáncer de Mama Her2-Positivo: Una Revisión Sistemática. Archivos de Medicina, 13(3), 1–5. <https://doi.org/10.3823/1357>.(2017).
35. American Joint Committee on Cancer / American Cancer Society. (2012). Breast Cancer Staging. In American Joint Committee on Cancer. Retrieved From <https://cancerstaging.org/referencestools/quickreferences/Documents/Breast Medium.pdf>.
36. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioethica 2017; VI (2): 321.
37. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations for Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Génova, 2015.
38. Montoya-Restrepo María Elvira. Características y supervivencia de pacientes con cáncer de seno metastásico HER2-positivo en la era post-trastuzumab. Revista Colombiana de Cancerología. Citada 14 junio 2021. Vol. 22. Núm. 3. páginas 112-118 (Julio - Septiembre 2018). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-articulo-caracteristicas-supervivencia-pacientes-con-cancer-S0123901518300623>
39. Aparicio Cerna Yanira. Perfil Epidemiológico de cáncer de mama HER-2 positivo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015. Tesis. Internet. Citada 14 junio 2021. Lima – Perú 2016. Disponible en: https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/urp/492/Aparacio_y.pdf?sequence=1&isAllowed=y

40. Velasco Capellas Montserrat. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science. Citada 14 junio 2021. Vol. 25. Núm. 1. páginas 14-21 (Enero - Marzo 2012). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-articulo-quimioterapia-neoadyuvante-el-cancer-mama-S021415821270004X>
41. Dorado-Roncancio EF, Vázquez-Nares JJ, Hernández-Garibay CA, GarcíaGonzález IJ. Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama: experiencia en una institución de Jalisco, México. Ginecol Obstet Mex. 2020 mayo;88(5):312-320. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i5.3555>
42. Duvergel Calderín Dayanis, de Armas Fernández María Caridad, Salvant Tames Adrián, Olivera Fonseca Ever Marino, Romero Viamonte Katherine. Caracterización histopatológica del cáncer de mama infiltrante HER2 positivo en el Hospital Hermanos Ameijeiras. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2019 Dic [citado 2021 Jun 14] ; 45(4): e407. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2019000400006&lng=es. Epub 01-Ago-2020.
43. Coello, Carlos; et al. Cáncer de mama en ancianas. Factores pronósticos y tratamiento Revista Venezolana de Oncología, vol. 31, núm. 2, 2019. Sociedad Venezolana de Oncología, Venezuela Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375658206004>

V.4. Anexos

V.4.1. Cronogramas

Variables	Tiempo: Enero2019- febrero 2019	
Selección del tema	2019	Enero
Búsqueda de referencias		Febrero
Elaboración del anteproyecto		Marzo
Sometimiento y aprobación	2019	Abril
Recolección de datos		Mayo
Tabulación y análisis de la información		Junio
Redacción del informe		Julio
Revisión del informe		Octubre
Encuadernación		Octubre
Presentación		Octubre

V.4.2. Instrumento de recolección de datos

SUPERVIVENCIA GLOBAL EN CANCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN
INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER ROSA EMILIA TAVARES EN PERIODO
AGOSTO 2016 – AGOSTO 2019.

FECHA: _____

FORMULARIO NO: _____

1. Edad: 30-40 _____ 40-50 _____ 50-60 _____ más 60 _____
2. Sexo: F _____ M _____
3. Tiempo libre de enfermedad: 1-3 años _____ 3-5 años _____ >5 años _____
4. Estadio clínico: IA _____ IB _____ IIA _____ IIB _____ IIIA _____ IIIB _____ IIIC _____ IVA _____
5. Esquema de tratamiento recibido:
 - Ciclofosfamida/doxurrubicina+taxano neoyuvante _____
 - Ciclofosfamida/doxurrubicina+ taxano tratuzumab neoyuvante _____
 - Ciclofosfamida/doxurrubicina+ taxano adyuvante _____
 - Tratuzumab _____
 - Radioterapia _____
6. Statu: Positivo (3+) _____ Negativo (0%) _____
7. Tratamiento quirúrgico: Si _____ No _____
 - Mastectomía radicarmodificada _____
 - Cuadratectomia _____
8. Tiempo de fallecimiento: 1-3 años _____ 3-5 años _____ más 5 años _____
9. Grado diferenciación:
 - I: _____
 - II: _____
 - III: _____
10. Tipo histológico:
 - Ductal _____ Lobulillar _____ Papilar _____ comedo carcinoma _____ otros _____
11. Fecha de diagnostico:
 - 2014-2016 _____
 - 2016-2018 _____

V.4.3. Costos y recursos

V.4.3.1. Humanos				
Una sustentante 10,000			10,000	
Dos asesores				
Personal médico calificado en número de cuatro				
Personas que participaron en el estudio				
V.4.3.2. Equipos y materiales		Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	240.00	
Papel Mistique	1 resmas	180.00	540.00	
Lápices	2 unidades	3.00	36.00	
Borras	2 unidades	4.00	24.00	
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00	
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00	
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.; CD-ROM 52x				
Impresora HP 932c				
MSN internet service				
Omnipage Pro 10				
Dragon Naturally Speaking				
Easy CD Creator 2.0				
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data proyector				
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00	
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00	
V.4.3.3. Información				
Adquisición de libros		5,000	5,000	
Revistas		500	500	
Otros documentos		150	150	
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)		100	100	
V.4.3.4. Económicos*				
Papelería (copias)	1200 copias	1.00	100.00	
Encuadernación	12 informes	250.00	3000.00	
Alimentación			1,200.00	
Transporte			5,000.00	
Imprevistos			2,000.00	
Subtotal			53,574.00	
Imprevistos %			5,357.40	
Total			\$58,931.40	

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante

Detector de plagio v. 1888 - Informe de originalidad 30/07/2021 9:17:14

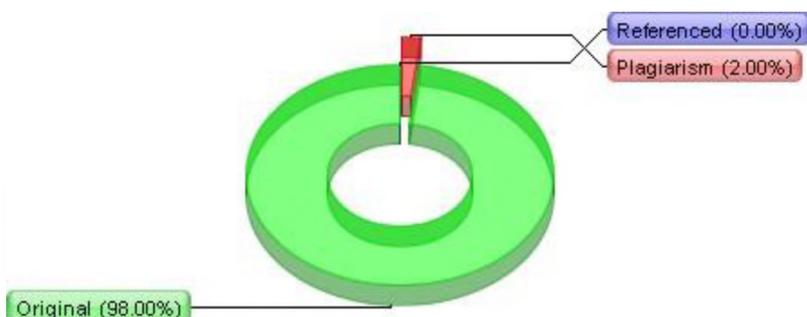
Documento analizado: Dra. Niurka Quirudys Paredes Brito.pdf Licenciado para: Ronald Alexander Alburquerque Acosta

? Preajuste de comparación: Volver a escribir ? Idioma detectado:

? Tipo de verificación: Control de internet

Análisis detallado del cuerpo del documento:

? Tabla de relaciones:



? Gráfico de distribución:



? Principales fuentes de plagio: 5

	2%	338	1. https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/estadios
	0,3%	35	2. https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/grados-del-cancer-de-seno.html
	0,2%	20	3. https://shsfeapi1.pdc-gate2.com/get_doc.php?id=2474/MTAuMTAxNi9TMDIxMC00ODA2KDAzKTcyOTY4LTQ=.txt

? Detalles de recursos procesados: 10 - Okay / 2 - Ha fallado

? Notas importantes:

<p>Wikipedia:</p> <p>[no detectado]</p>	<p>Libros de Google:</p> <p>[no detectado]</p>	<p>Servicios de escritura fantasma:</p> <p>[no detectado]</p>	<p>Anti-trampa:</p> <p>[no detectado]</p>
--	---	--	--

? Referencias activas (URL extraídas del documento):

No se detectaron URL

? URL excluidas:

No se detectaron URL

V.4.6. Evaluación

Sustentante

Dra.

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez

(Metodológico)

Dra. Mirelys Soto

(Clínico)

Jurado:

Autoridades:

Jefe de Enseñanza e Investigación

Director Escuela de Medicina

Decano Facultad de
Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____ puntos.