UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
CARRERA DE MEDICINA HUMANA

TÍTULO

“Sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas en el hospital de SOLCA Loja”

Tesis previa la obtención del
título de Médico General

AUTOR: Brayan Edison Macas Cabrera
DIRECTOR: Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Esp.

LOJA – ECUADOR
2019

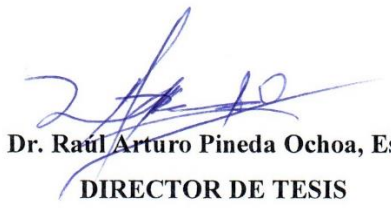
Certificación

Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Esp.
DIRECTOR DE TESIS

Certifica:

Que el presente trabajo de investigación titulado "SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO TRATADAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA LOJA" desarrollado por el sr. Brayan Edison Macas Cabrera, previo la obtención de Título de Médico General, ha sido dirigido, supervisado y revisado durante su desarrollo, la misma que cumple con todos los requisitos establecidos por la Universidad Nacional de Loja, por lo que autorizo su presentación ante el tribunal de grado respectivo.

Loja, 3 de julio de 2019



Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Esp.
DIRECTOR DE TESIS

Autoría

Yo, Brayan Edison Macas Cabrera, declaro ser autor del presente trabajo de tesis "Sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo tratadas en el Hospital de SOLCA Loja", a excepción de aquello que se encuentra debidamente citado, y, eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos o acciones legales, por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja, la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional-Biblioteca Virtual.

Autor: Brayan Edison Macas Cabrera.

Firma:

C.I. 1105659401

Fecha: 03 – 07 - 2019

Correo electrónico: bryan11056@gmail.com

Correo institucional: brayan.macas@unl.edu.ec

Teléfono: 0968901426

Carta de autorización

Yo, Brayan Edison Macas Cabrera, autor de la tesis **"SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER-2 POSITIVO TRATADAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA LOJA",** cumpliendo el requisito que permite obtener el grado de Médico General autorizo al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos, muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad en su contenido de la siguiente manera en el Repositorio Digital Institucional.

La Universidad Nacional de Loja, no se hace responsable por el plagio o copia injustificada de la presente tesis que sea realizada por un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja a los tres días del mes de julio de dos mil diecinueve, firma su autor.

Firma:

Autor: Brayan Edison Macas Cabrera.
Cédula: 1105659401
Correo electrónico: bryan11056@gmail.com
Teléfono: 0968901426

DATOS COMPLEMENTARIOS:
Director de Tesis: Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Esp.

TRIBUNAL DE GRADO:
Presidente: Dra. Karina Yesenia Calva Jirón, Esp.
Vocal: Dra. Ximena Patricia Carrión Ruilova, Esp.
Vocal: Dr. Pablo José Erráez Jaramillo, Esp.

Dedicatoria

Quiero dedicar el presente trabajo a mis padres, por el incondicional apoyo durante este largo proceso de formación académica, por ser mi motivación para cumplir esta meta, por no abandonarme en el camino, es que gracias a ustedes este sueño se hace realidad, todos mis éxitos siempre les pertenecerán.

A mis hermanos, por ser el pilar fundamental de mi vida, mi motivación para superarme cada día, especialmente a ti Ronny, que me enseñaste a ser fuerte, vencer obstáculos y superar adversidades.

De manera especial, quiero dedicar el presente trabajo a todas aquellas personas que padecen cáncer, quienes cada día nos enseñan el valor de la vida, quienes nunca se dan por vencidos y son nuestra inspiración para velar por la salud.

Brayan Edison Macas Cabrera

Autor

Agradecimiento

Quiero agradecer a mis padres y hermanos, por depositar su confianza en mí, por apoyarme, por motivarme a seguir adelante para cumplir esta meta.

Además, agradecer a la Universidad Nacional de Loja – Facultad de Salud Humana, por acogerme en sus aulas y permitirme lograr esta meta en tan gloriosa Alma Mater, a todo el personal docente, que con su sabiduría y paciencia inculcó en mi gran conocimiento que me permitirá ser un buen Médico a la custodia de la salud.

De la misma manera agradecer a mi Director de Tesis, Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, por dedicar parte de su tiempo a colaborar con el desarrollo de este trabajo. Por otra parte, un agradecimiento especial al Instituto del Cáncer SOLCA núcleo de Loja por permitirme realizar esta investigación en tan prestigiosa institución, por la colaboración e información proporcionada, sin la cual no hubiese sido posible la realización de esta investigación.

Así mismo a mis compañeros de aula, con los que compartí mi formación académica e inolvidables anécdotas, y, a todas aquellas personas que de una u otra manera han hecho posible la realización de este trabajo con su apoyo y consejos.

Brayan Edison Macas Cabrera
Autor

Índice

Carátula i

Certificación ii

Autoría iii

Carta de autorización iv

Dedicatoria v

Agradecimiento vi

Índice vii

Índice de tablas xi

Índice de gráficos xii

1 Título 1

2 Resumen 2

Summary 3

3 Introducción 4

4 Revisión de literatura 7

4.1 Definición Cáncer de mama 7

4.2 Epidemiología 7

4.2.1 Estadísticas del cáncer de mama.. 7

4.2.2 Estadísticas de sobrevida del cáncer de mama HER2. 8

4.3 Historia del HER2 9

4.4 Presentación clínica 11

4.4.1 Masa palpable en la Mama. 11

4.4.1.1 Mujeres con masas palpables de 30 años o mayores. 11

4.4.1.2 Mujeres con masa palpable menores de 30 años de edad. 12

4.4.2 Secreción del pezón sin una masa palpable. 12

4.4.3 Engrosamiento asimétrico o nodularidad. 13

4.4.4 Cambios en la piel. 13

4.5 Factores pronósticos predictivos. 14
4.5.1 Factores pronósticos clínicos. 14
4.5.2 Factores pronósticos histopatológicos. 15
4.5.3 Factores pronósticos biológicos. 15
4.5.3.1 Receptores de estrógenos y progesterona 15
4.5.3.2 Expresión de HER-2/neu. 16
4.5.3.3 Marcadores de proliferación (inmunohistoquímica) 16
4.5.4 Factores pronósticos genéticos. 16
4.5.5 Otros factores pronósticos. 16
4.6 Diagnóstico 16
4.6.1 Cáncer de mama no invasivo. 16
4.6.1.1 Carcinoma Lobular in situ (CLIS). 17
4.6.1.2 Carcinoma Ductal in situ (CDIS). 17
4.6.2 Cáncer de mama invasivo. 17
4.6.2.1 En estadio clínico I-IIB. 17
4.6.2.2 Estadio clínico IIIA (T3, N1, M0). 17
4.6.3 Principios de las pruebas del HER2. 18
4.6.3.1 Inmunohistoquímica (IHQ). 18
4.6.3.2 Hibridación fluorescente in situ (FISH). 19
4.6.3.3 Hibridación cromogénica in situ (CISH). 19
4.7 Estadificación 20
4.8 Tratamiento 22
4.8.1 Cáncer de mama no invasivo. 22
4.8.1.1 Carcinoma Lobular in situ (CLIS). 22
4.8.1.2 Carcinoma Ductal in situ (CDIS).. 22
4.8.1.2.1 Tratamiento postquirúrgico de CDIS 22
4.8.1.2.2 Vigilancia/seguimiento. 23

4.8.2 Cáncer de mama invasivo. 23

4.8.2.1 Tratamiento locorregional de la enfermedad en estadio clínico I, IIA o IIB o T3, N1, M0. 23

4.8.2.1.1 Tumorectomía con estadificación axilar. 23

4.8.2.1.2 Mastectomía total con estadificación axilar quirúrgica ± reconstrucción. 23

4.8.2.2 Tratamiento sistémico adyuvante. 24

4.8.2.2.1 Receptores hormonales positivos – enfermedad HER2 positiva. 24

4.8.2.2.2 Receptores hormonales positivos – enfermedad HER2 negativa 25

4.8.2.2.3 Receptores hormonales negativos – enfermedad HER2 positiva. 26

4.8.2.2.4 Receptores hormonales negativos – enfermedad HER2 negativa. 26

4.8.3 Tratamiento dirigido contra HER2 en cáncer de mama HER2 positivo.. 26

4.8.3.1 Uso de trastuzumab en Cáncer de mama HER2 Positivo. 27

4.8.3.1.1 Posología trastuzumab. 27

5 Materiales y métodos 29

5.1 Enfoque 29

5.2 Tipo de diseño utilizado. 29

5.3 Unidad de estudio. 29

5.4 Universo y muestra: 29

5.5 Criterios de inclusión. 29

5.6 Criterios de exclusión. 29

5.7 Técnicas e instrumentos 30

5.8 Procedimiento. 30

6 Resultados 32

Resultados para objetivo 1. 32

Resultados para el objetivo 2. 36

Resultados para el objetivo 3. 38

7 Discusión 40

8 Conclusiones 43

9 Recomendaciones 44

10 Bibliografía 45

11 Anexos 50

Anexo 1 Instrumento de recolección de datos 50

Anexo 2 Base de datos 51

Anexo 3 Certificación de aprobación de tema de tesis 54

Anexo 4 Certificación de pertinencia de proyecto de investigación 55

Anexo 5 Certificación de designación de director de tesis 56

Anexo 6 Solicitud de autorización para desarrollo de trabajo de investigación en SOLCA 57

Anexo 7 Certificación de visto bueno del Comité de Ética Asistencial y Comité de investigación Hospitalaria SOLCA núcleo de Loja 58

Anexo 8 Certificación de autorización de proyecto de investigación en SOLCA núcleo de Loja 59

Anexo 9 Certificación de habilitación para ejecución de proyecto en Registro de Tumores SOLCA núcleo de Loja 60

Anexo 10 Certificación de traducción del resumen del idioma español a inglés 61

Anexo 11 Proyecto de Tesis 62

Índice de tablas

Tabla 1 Estadificación TNM del AJCC para cáncer de mama 20
Tabla 2 Estadificación TNM del AJCC - estadio anatómico / grupo pronóstico 21
Tabla 3 Sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 + tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 – 2011, según el estadio del tumor. 36
Tabla 4 Sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 + tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 – 2011, según los ciclos de trastuzumab recibidos. 38

Índice de gráficos

Gráfico 1 Incidencia de cáncer de mama HER2 + en pacientes tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 - 2011 32
Gráfico 2 Incidencia de cáncer de mama HER2 positivo en pacientes tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007-2011 en relación a todos los canceres de mama..... 33
Gráfico 3 Incidencia de cáncer de mama HER2 + en pacientes tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 – 2011, según grupos de edad 34
Gráfico 4 Incidencia de cáncer de mama HER2 + en pacientes tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 – 2011, según estadio del tumor..... 35
Gráfico 5 Curvas de sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 + tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 – 2011, según estadio de tumor. 37
Gráfico 6 Curvas de sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 + tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 – 2011, según los ciclos de trastuzumab recibidos. 39

1 Título

“Sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas en el Hospital de SOLCA Loja”.

2 Resumen

El cáncer de mama HER2 positivo (CMM HER2 +) representa del 20 al 30 % de los cánceres de mama, hasta antes de terapias biológicas era el más agresivo, con una sobrevida a 5 años de 74 %. En esto la necesidad de esta investigación cuyo objetivo principal fue determinar la sobrevida a 5 años en pacientes con CMM HER2 + atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 - 2011, de tipo no experimental transversal, descriptivo retrospectivo, se trabajó con 40 pacientes, se analizó los datos en SPSS 23.0 y Excel, se utilizó análisis descriptivos de frecuencia, método de Kaplan-Meier para sobrevida, y, Log-Rank. Resultados: El CMM HER2 + representó el 13 % (40 casos) de los cánceres de mama, el 22,5 % (9 casos) en mujeres de 40 - 44 años, el 43 % (17 casos) se diagnosticó en estadio II. La sobrevida a 5 años fue de 96 % para estadios I y II, 73 % para estadio III, y 28 % para estadio IV, Log-Rank 0,000002. La sobrevida a 5 años para pacientes que no recibieron trastuzumab fue de 81%, para quienes recibieron menos de 8 ciclos fue de 80 %, de 9 a 14 ciclos 85 %, y 100 % para más de 15 ciclos. Conclusiones. La incidencia de CMM HER2+ es menor que en otras latitudes, la sobrevida varía ligeramente a la descrita por otros investigadores.

Palabras clave. Trastuzumab, sobrevida, HER2, estadio.

Summary

Breast cancer HER2 positive (BRCA HER2 +) represents 20 to 30% of breast cancers, until before biological therapies was the most aggressive, with a 5-year survival of 74%. This is why arises the need for the current research whose main objective was to determine the 5-year survival in patients with BRCA HER2 + treated at the Hospital of SOLCA Loja from 2007 to 2011, this is a non-experimental cross-sectional type, retrospective descriptive study, we worked with 40 patients, the data was analyzed in SPSS 23.0 and Excel, descriptive frequency analysis, Kaplan-Meier method for survival, and Log-Rank were used. Results: The BRCA HER2 + represented the 13% (40 cases) of all breast cancers, the 22.5% (9 cases) in women of 40-44 years, the 43% (17 cases) was diagnosed in stage II. The 5-year survival was of a 96% for stages I and II, 73% for stage III, and 28% for stage IV, Log-Rank 0,000002. The 5-year survival for patients who did not receive trastuzumab was 81%, for those who received less than 8 cycles it was 80%, from 9 to 14 cycles 85%, and 100% for more than 15 cycles. Conclusions The incidence of BRCA HER2 + is lower than in other latitudes, the survival varies slightly to that described by other researchers.

Keywords. Trastuzumab, survival, HER2, stage.

3 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 (Organizacion Mundial de la Salud, 2017).

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 %). (International Agency for Research on Cancer & World Health Organization, 2014).

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 %. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2017).

Según la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer, Surveillance Epidemiology and End Results Program (2017) 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 (Lourdes Brusco, 2015).

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 (Allemani et al., 2015).

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 (International Agency For Research on Cancer/ World Health Organization, 2012).

En Guayaquil, en un estudio sobre cáncer de mama, realizado por Falcones Veliz, (2015) en el Hospital Abel Gilbert Pontón en el periodo de diciembre 2013 a diciembre 2014, 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 Organizacion 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 (Expansión-Datosmacro.com, 2016).

En Loja durante el año 2014, la localización más frecuente de cáncer en mujeres fue en la mama con un 21 % (Jaramillo & Castillo, 2015), con una tasa de mortalidad de 7,9 por cada 100000 mujeres, durante los años 2006 - 2010 según (Castillo & Gomez, 2015).

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 (Lapo Granda, 2016).

La incidencia y sobrevivida de pacientes con cáncer de mama que expresan HER-2/neu, en nuestra localidad se desconoce, lo que tiene importancia fundamental a la hora de valorar la efectividad del tratamiento dirigido contra HER-2/neu, su correcto diagnóstico, y la calidad de vida que se oferta a la paciente por medio de esta terapia dirigida contra el HER2.

Mencionando este precedente nos hacemos las siguientes preguntas de investigación: ¿Cuál es la incidencia de cáncer de mama HER2 positivo en pacientes atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 - 2011? ¿Cuál es la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007

- 2011, según el estadio del tumor? ¿Cuál es la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 - 2011, según los ciclos de trastuzumab recibidos?

Con los resultados obtenidos se pretende en primer lugar dar a conocer la incidencia de casos en el periodo de estudio, ya que no se dispone sobre una estadística real sobre casos de cáncer de mama HER2 positivo en nuestra localidad, además se intenta exponer la efectividad de la terapia brindada a tales pacientes, esto beneficiará tanto al personal médico como a las usuarias de dicho servicio, para que de esta forma se puedan planificar, mejorar y desarrollar campañas de prevención, introducción de nuevos tratamientos.

Por la alta morbimortalidad del cáncer de mama en nuestra localidad, por las complicaciones que conlleva y por el impacto que representa en la calidad de vida de una mujer, se considera provechoso realizar el presente trabajo investigativo, cuyo objetivo general es: determinar la sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas en el Hospital de SOLCA - Loja durante 2007- 2011. Los objetivos específicos planteados son: Identificar la incidencia de cáncer de mama HER2 positivo, en mujeres atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante el periodo 2007-2011; Estimar la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 a 2011, según el estadio del tumor, y, detectar la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 a 2011, según los ciclos de trastuzumab recibidos.

4 Revisión de literatura

4.1 Definición Cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad por la que se forman células malignas (cancerosas) en los tejidos de la mama (Instituto Nacional del Cáncer, 2017). El 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 metastatiza 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 (Breastcancer.org, 2016).

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.

4.2 Epidemiología

4.2.1 Estadísticas del 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 (Asociación Española Contra el Cáncer, 2017).

Aproximadamente 1 de cada 8 mujeres en los Estados Unidos (casi un 12 %) desarrolla cáncer de mama invasivo en el transcurso de su vida (Breastcancer.org, 2017), 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 (Instituto Nacional del Cáncer, 2017).

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 canceres 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 % (International Agency for Research on Cancer & World Health Organization, 2014).

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 (International Agency For Research on Cancer/ World Health Organization, 2012). 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 (Muñoz, 2014), siendo el cáncer que más muertes causa en el sexo femenino en la ciudad de Guayaquil (14,5 % [139 casos]) durante el 2010 (SOLCA/Registro de Tumores SOLCA Matriz, 2013).

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 canceres femeninos, siendo superado por el de cérvix (12,9 %) y piel (12,2 %) (Jaramillo & Castillo, 2015). 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 (Castillo & Gomez, 2015).

4.2.2 Estadísticas de sobrevida del cáncer de mama HER2.

La sobrevida de cáncer de mama varía al rededor 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 % (Cancer.Net, 2015).

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, (National Cancer Institute & Surveillance Epidemiology and End Results Program, 2017)

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 % (Asociación Española Contra el Cáncer, 2017).

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 (Allemani et al., 2015).

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 (Lapo Granda, 2016).

4.3 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 Herceptin mediante la humanización de un anticuerpo de ratón dirigido a HER2, y en 1992 solicita la autorización de la FDA para administrar Herceptin de forma experimental (Woyke, 2016).

Durante 1992 – 1998 se realizan ensayos clínicos que estudian la seguridad y eficacia de Herceptin, que se administra tanto de forma individual como combinada con quimioterapia en personas con cáncer de mama HER2 positivo (Woyke, 2016).

En marzo de 1998, Genentech anuncia su colaboración con la empresa de diagnósticos Dako para desarrollar una prueba comercial para pacientes que sobrexpresan el gen HER2, a la vez que solicita permiso a la FDA para comercializar Herceptin. 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 Herceptin como tratamiento contra el cáncer de mama HER2 positivo y aprueba una prueba diagnóstica para ayudar a identificar pacientes compatibles (Woyke, 2016).

En 2005 se publican estudios en donde Herceptin 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 (Albanell, 2015).

Durante 2006 – 2008, la FDA aprueba tres regímenes basados en Herceptin para el tratamiento posoperatorio de cáncer de mama HER2 positivo de fase temprana, después se aprueba para el cáncer gástrico (Woyke, 2016).

En 2014 una empresa de Corea del Sur recibe la aprobación de un fármaco biológicamente similar a Herceptin, que no muestra ninguna diferencia clínicamente importante en términos de seguridad ni eficacia respecto al producto original (Woyke, 2016).

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 Herceptin a su lista de medicinas esenciales para países de ingresos bajos y medios (Woyke, 2016).

4.4 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 (Beltrán Ortega, 2010).

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.

4.4.1 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 (Gradishar et al., 2016).

4.4.1.1 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

a 39 años de edad. Después de la evaluación mamográfica, la anomalía se coloca en una de las seis categorías BIRADS (Gradishar et al., 2016).

4.4.1.2 Mujeres con masa palpable menores de 30 años de edad. La opción preferida para la evaluación inicial de una masa palpable es proceder directamente a la ecografía con o sin mamografía. A partir de este punto, la toma de decisiones para las mujeres menores de 30 años de edad es casi idéntica a la correspondiente para las mujeres mayores. La principal diferencia es la consideración de una mamografía de diagnóstico en sólo algunas situaciones para las mujeres más jóvenes. Debido a que el grado de sospecha en las mujeres que están bajo la edad de 30 años es baja, la observación de la masa de uno o dos ciclos menstruales también es una opción en los casos con baja sospecha clínica. Si la conducta expectante es elegida y la masa se resuelve después de uno o dos ciclos menstruales, el paciente puede regresar a la revisión de rutina. Si la masa persiste, se debe realizar la ecografía. No se recomienda la toma de muestras con aguja antes de la imagen (Gradishar et al., 2016).

4.4.2 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 (Ministerio de Salud Perú & Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2011).

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 basado en la categoría general de BIRADS de la mamografía diagnóstica con o sin ecografía adyuvante (Ministerio de Salud Perú & Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2011).

4.4.3 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 seguido por el examen de mamografía diagnóstica. Las mamografías de diagnóstico para este grupo de edad son bastante bajos 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 (Gradishar et al., 2016).

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 (Gradishar et al., 2016).

4.4.4 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 (Gradishar et al., 2016).

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 (Gradishar et al., 2016).

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. 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 (Gradishar et al., 2016).

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 (Gradishar et al., 2016).

4.5 Factores pronósticos predictivos.

4.5.1 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

subclasifican si dependen del huésped, del tumor, del tratamiento y de la repercusión del tumor sobre el huésped (Granada, 2012).

4.5.2 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 (Granada, 2012).

4.5.3 Factores pronósticos biológicos. Son receptores hormonales de estrógeno y progesterona, receptores de factor de crecimiento epidérmico, marcador de proliferación Ki-67, ciclo-oxigenasa 2 y el antígeno carcinoembrionario (Granada, 2012).

4.5.3.1 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 % (Díaz Faes, Tejerina, & Ruibal, 2012).

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 (Lourdes Brusco, 2015).

El receptor de progesterona también pertenece a la superfamilia de receptores nucleares. Dado que su trascripción 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 (Lourdes Brusco, 2015).

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

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 (Lourdes Brusco, 2015).

4.5.3.2 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 (Leroux, 2013).

4.5.3.3 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 (Lourdes Brusco, 2015).

4.5.4 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 (Granada, 2012).

4.5.5 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 (Granada, 2012).

4.6 Diagnóstico

4.6.1 Cáncer de mama no invasivo.

4.6.1.1 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) (Gradishar et al., 2016).

4.6.1.2 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. (Gradishar et al., 2016)

4.6.2 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 Ki-67, 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 premenopáusica, evaluación de distrés (Gradishar et al., 2016).

4.6.2.1 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) (Gradishar et al., 2016).

4.6.2.2 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 (Gradishar et al., 2016).

4.6.3 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 (Enzyme Linked Inmunoabsorvent Assay) para medir el antígeno en el suero según la guía de la NCCN (2016) y se recomienda lo siguiente:

4.6.3.1 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 (González Niño et al., 2007).

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 (González Niño et al., 2007).

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.

4.6.3.2 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 (González Niño et al., 2007).

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 rata 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 (González Niño et al., 2007), (Gradishar et al., 2016).

4.6.3.3 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 peroxidasas a partir de tejidos fijados en formol o embebidos en parafina (Foged, Brügmann, & Jørgensen, 2013).

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.

4.7 Estadificación

Una vez que se tiene el diagnóstico, la enfermedad tiene que estadificarse para decidir cuál es el tratamiento más adecuado que favorezca al buen pronóstico de la paciente. Para esto, actualmente se utiliza un el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ American Cancer Society (2012) que valora el tamaño del tumor (T), la presencia de ganglios linfáticos circundantes al tumor (N) y su diseminación a otras estructuras orgánicas (M), en la siguiente tabla se explica este sistema de estadificación del AJCC.

Tabla 1 ***Estadificación TNM del AJCC para cáncer de mama***

Tumor primario	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ. (Carcinoma Ductal In Situ o Carcinoma Lobulillar In Situ)
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1 mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.
Ganglios linfáticos regionales	
Nx	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en grado ipsilateral movible I, II ganglio linfático axilar o axilares.
N2	Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados.

	O Metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solo en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en ausencia de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II. O Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) interno(s) clínicamente detectado(s) con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II. O Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es).
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es).
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es).
	Metástasis a distancia
MO	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cMO(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero si detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen ≤ 0,2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene > 0,2 mm.

Fuente: Estratificación TMN del AJCC 7ma. Edición, 2012.
Elaboración: Brayan Edison Macas Cabrera

Una vez que se obtiene estas tres estatificaciones se las relaciona entre sí, y, se establece el estadio anatómico y el grupo pronóstico como se indica en la siguiente tabla.

Tabla 2 ***Estadificación TNM del AJCC - estadio anatómico / grupo pronóstico***

Estadio	**T**	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
IIA	T0	N1**	MO
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0

	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

* T1 incluye T1mi.
** Los tumores T0 y T1 con micrometástasis nodales solo se excluyen de la Etapa IIA y se clasifican en la Etapa IB.
Fuente. Estratificación TMN del AJCC 7ma. Edición, 2012.
Elaboración: Brayan Edison Macas Cabrera

4.8 Tratamiento

4.8.1 Cáncer de mama no invasivo.

4.8.1.1 Carcinoma Lobular in situ (CLIS).

4.8.1.2 Carcinoma Ductal in situ (CDIS). El tratamiento inicial para CDIS Estadio 0 Tis, N0, M0 incluye: Tumorectomía con o sin biopsia del ganglio centinela, + radioterapia de todo el pecho; o, Mastectomía total con biopsia del ganglio centinela ± reconstrucción; o, tumorectomía sin cirugía de los ganglios linfáticos, sin radioterapia (Gradishar et al., 2016).

4.8.1.2.1 Tratamiento postquirúrgico de CDIS. Terapia de reducción de riesgos en la mama ipsilateral después de la cirugía conservadora de la mama:

- Considerar terapia endócrina durante 5 años en: Pacientes tratadas con terapia conservadora de la mama (tumorectomía) y radioterapia, especialmente en caso de CDIS RE positivo. No están claros los beneficios de la terapia endócrina en caso de CDIS RE negativo; pacientes tratadas solamente con escisión (Gradishar et al., 2016).

- Terapia endócrina: Tamoxifeno en pacientes premenopáusicas; Tamoxifeno o inhibidor de la aromatasa en pacientes postmenopáusicas, con alguna ventaja de los inhibidores de la aromatasa en pacientes < 60 años o con riesgo de tromboembolia (Gradishar et al., 2016).

- Terapia de reducción de riesgos en la mama contralateral: Asesoramiento.

4.8.1.2.2 Vigilancia/seguimiento. Historial de intervalos y examen físico cada 6 - 12 meses durante 5 años, después, anualmente. Mamografía cada 12 meses (y 6 - 12 meses después de radioterapia si se conserva la mama). Si recibe tratamiento con terapia endocrina, realizar vigilancia de acuerdo a la guía NCCN (Gradishar et al., 2016).

4.8.2 Cáncer de mama invasivo.

4.8.2.1 Tratamiento locorregional de la enfermedad en estadio clínico I, IIA o IIB o T3, N1, M0.

4.8.2.1.1 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.

- 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.

4.8.2.1.2 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.

- 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.

- Ganglios axilares negativos y tumor > 5 cm o márgenes 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.

- 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.

4.8.2.2 Tratamiento sistémico adyuvante.

4.8.2.2.1 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 ≤ 0,5 cm incluyendo microinvasivo, y es pN0 considerar terapia endocrina adyuvante ± 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.

4.8.2.2.2 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 ≤ 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.

4.8.2.2.3 Receptores hormonales negativos – 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).

- si es pT1, pT2 o pT3; y pN0 o pN1mi (metástasis en ganglios axilares ≤ 2 mm) considerar quimioterapia adyuvante con trastuzumab y si el tumor es > 1cm proceder con quimioterapia adyuvante con trastuzumab.

- si hay ganglio positivo (una o más metástasis > 2 mm en uno o más ganglios linfáticos axilares ipsilaterales) manejar con quimioterapia adyuvante con trastuzumab.

4.8.2.2.4 Receptores hormonales negativos – 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): si el tumor mide ≤ 0,5 cm y es pN0 no es necesario la terapia adyuvante, pero si es pN1mi se la debe considerar al igual que en tumores de 0,6 - 1 cm. Si el tumor es > 1 cm se debe manejar con quimioterapia adyuvante.

- Si hay ganglio positivo (una o más metástasis > 2 mm en uno o más ganglios linfáticos axilares ipsilaterales) manejar con quimioterapia adyuvante.

4.8.3 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**.-

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 (American Cancer Society, 2017).

4.8.3.1 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 (Agencia Europea de Medicamentos, 2010).

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 (Kaplan & Díaz, 2017).

4.8.3.1.1 Posología trastuzumab. De acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos, (2010), se administra el trastuzumab (Herceptin, nombre comercial) de la siguiente manera.

- **Cáncer de mama metastásico (CMM)**.

- ***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.

- ***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 puede 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.

• **Cáncer de mama precoz (CMP).**

- ***Pauta cada3 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.

- ***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.

Duración del tratamiento Los pacientes con CMM deben ser tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben ser tratados con Herceptin 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.

5 Materiales y métodos

Este trabajo investigativo se enmarca en la tercera línea de investigación de la carrera de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Loja, Salud Enfermedad del Adulto y Adulto Mayor en la RSE o Región Siete. Por otro lado, constituye parte de una de las prioridades de investigación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2013-2017, área 4: Neoplasias, línea de investigación: Mama.

5.1 Enfoque. Cuantitativo

5.2 Tipo de diseño utilizado. diseño no experimental de tipo transversal- descriptivo, retrospectivo

5.3 Unidad de estudio. Historia clínica de pacientes con cáncer de mama HER2 Positivo tratadas en el Hospital de SOLCA.

5.4 Universo y muestra: está constituido por todas las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo durante el periodo 01/01/2007 – 31/12/2011, con un total de 40 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó muestreo no probabilístico, siendo la muestra accidental y a conveniencia.

5.5 Criterios de inclusión.

- Mujeres mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico positivo del HER2/neu por FISH o IHQ (+++).
- Pacientes que recibieron o no terapia dirigida contra HER2 (trastuzumab).
- Pacientes que son diagnosticadas en otro núcleo de SOLCA, posteriormente tratadas en el Hospital de SOLCA Loja, de las cuales se posea datos en su historia clínica sobre diagnóstico y tratamiento contra HER2.

5.6 Criterios de exclusión.

- Pacientes fallecidas por causa distinta a la enfermedad.
- Pacientes con otra enfermedad neoplásica asociada.
- Pacientes con historia clínica incompleta.

5.7 Técnicas e instrumentos.

Para ejecutar el presente proyecto de investigación se recolectó datos de la base de datos de Registro de Tumores del Hospital de SOLCA mediante la revisión de historias clínicas, en un formulario elaborado por el autor en base a: las variables del presente proyecto de investigación (Incidencia, sobrevida, estadio del tumor, terapia adyuvante con trastuzumab), y, a los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente se los traslado a una matriz en el programa estadístico SPSS versión 23.0 para su posterior análisis.

5.8 Procedimiento.

- Se solicitó al señor director del Hospital SOLCA - Loja la respectiva autorización para la ejecución del presente estudio.

- Se presentó el proyecto de investigación al Comité de Ética, Comité de Investigación Hospitalaria para obtener el visto bueno para la elaboración del estudio.

- Se coordinó con el departamento de estadística del Instituto SOLCA – Loja/ Registro de tumores SOLCA-Loja para la recolección de la información de historias clínicas de pacientes con cáncer de mama HER2 durante el periodo 2007-2011 en el instrumento de recolección de datos presentado en el anexo 1.

- Una vez obtenida la información se procesó y analizó los datos mediante el programa estadístico SPSS 23.0. Se calculó la incidencia de cáncer de mama HER2 positivo, y, la sobrevida a 5 años según el estadio del tumor y según el tratamiento con trastuzumab utilizando el método de Kaplan - Meier además se utilizó la prueba estadística de Log Rank.

- Se presentó los resultados en tablas de frecuencia, gráficos de barras y pasteles, tablas de sobrevida, así como gráficos de sobrevida.

- Se encontró un total de 65 pacientes, de las cuales 40 cumplieron criterios de inclusión y exclusión, en los 25 restantes no se encontró datos de FISH, otras llegaban solo para recibir

radioterapia referidas de otras instituciones, y en otras no se pudo acceder a la historia clínica.

- De las 40 pacientes que entraron al estudio, en 36 casos el diagnóstico de HER2 se hizo con IHQ y en 4 casos de IHQ ++ se confirmó con FISH.

- Una debilidad del Estudio es que la mayoría de Pacientes no completaron el tratamiento con trastuzumab, la mayoría de ellas (35) completaron menos de 13 ciclos de trastuzumab (9 meses de tratamiento trisemanal), cuando los protocolos y guías indican que mínimo de tratamiento deberá ser por 1 año o hasta Progresión de enfermedad, por este motivo se agrupo las pacientes en aquellas que no recibieron trastuzumab, las que recibieron hasta 8 ciclos, las que recibieron entre 9 a 14 ciclos, y las que recibieron más de 15 ciclos.

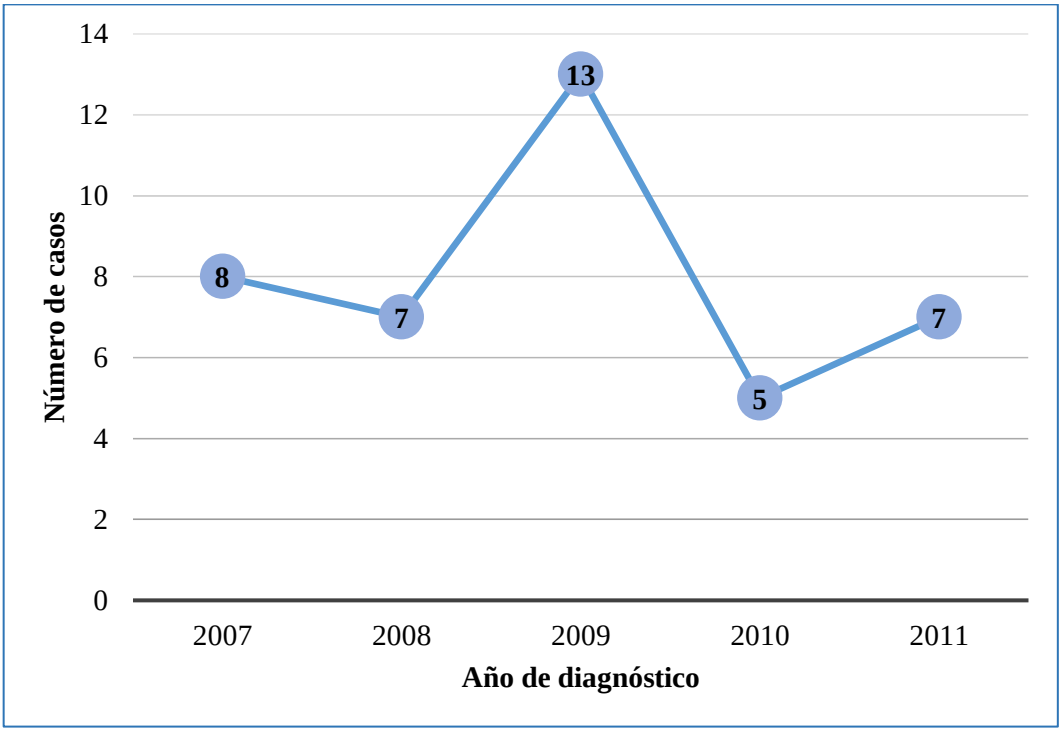
- Por otra parte, de 5 pacientes que entraron al estudio no se encontró datos sobre el estadio del tumor, por lo que no se las tomó en cuenta a la hora de hacer los análisis de sobrevida para esta variable, se trabajó con 35 pacientes en este caso.

6 Resultados

Resultados para objetivo 1.

Identificar la incidencia de cáncer de mama HER2 positivo, en mujeres atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante el periodo 2007-2011.

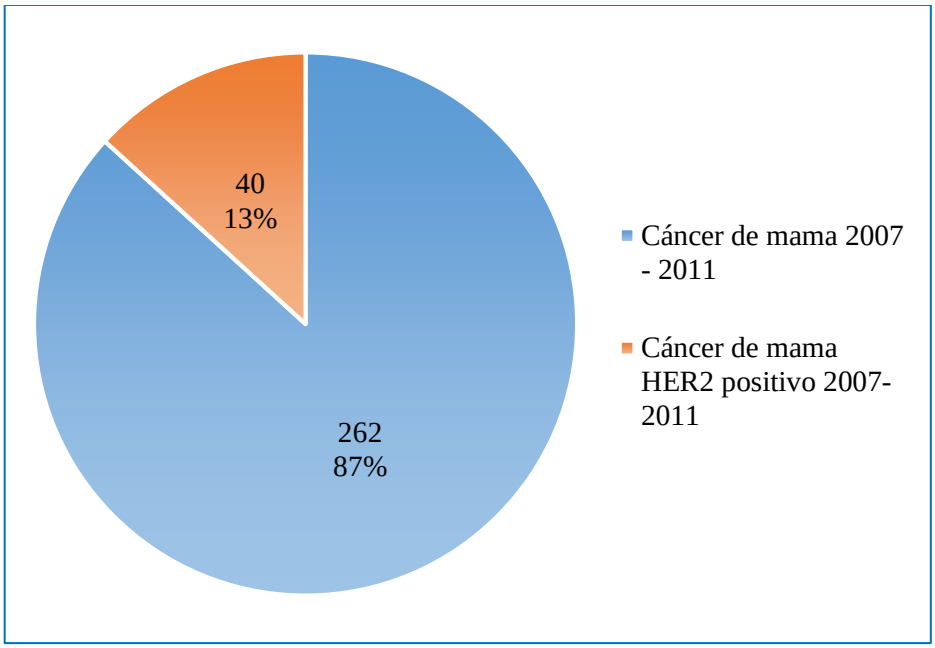
Gráfico 1 ***Incidencia de cáncer de mama HER2 + en pacientes tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 – 2011***



Fuente: Registro de tumores SOLCA Loja
Elaboración: Brayan Edison Macas Cabrera

Análisis: La incidencia de cáncer de mama HER2 positivo en mujeres atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante el periodo 2007 - 2011 fue de 40 casos, diagnosticándose el 32,5 % de casos (13) durante el año 2009.

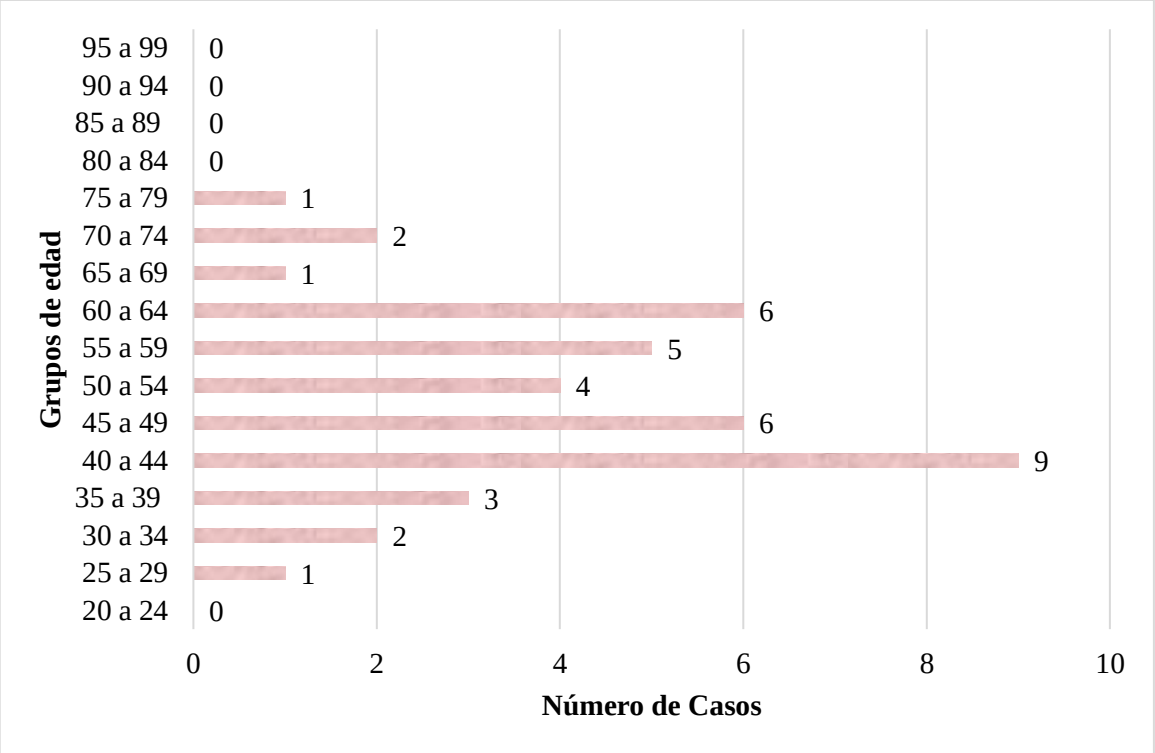
Gráfico 2 ***Incidencia de cáncer de mama HER2 positivo en pacientes tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007-2011 en relación a todos los cánceres de mama***



Fuente: Registro de tumores SOLCA Loja
Elaboración: Brayan Edison Macas Cabrera

Análisis: El cáncer de mama HER2 positivo represento el 13 % (40 casos) de todos los cánceres de mama diagnosticados durante el periodo 2007-2011 en el Hospital de SOLCA Loja.

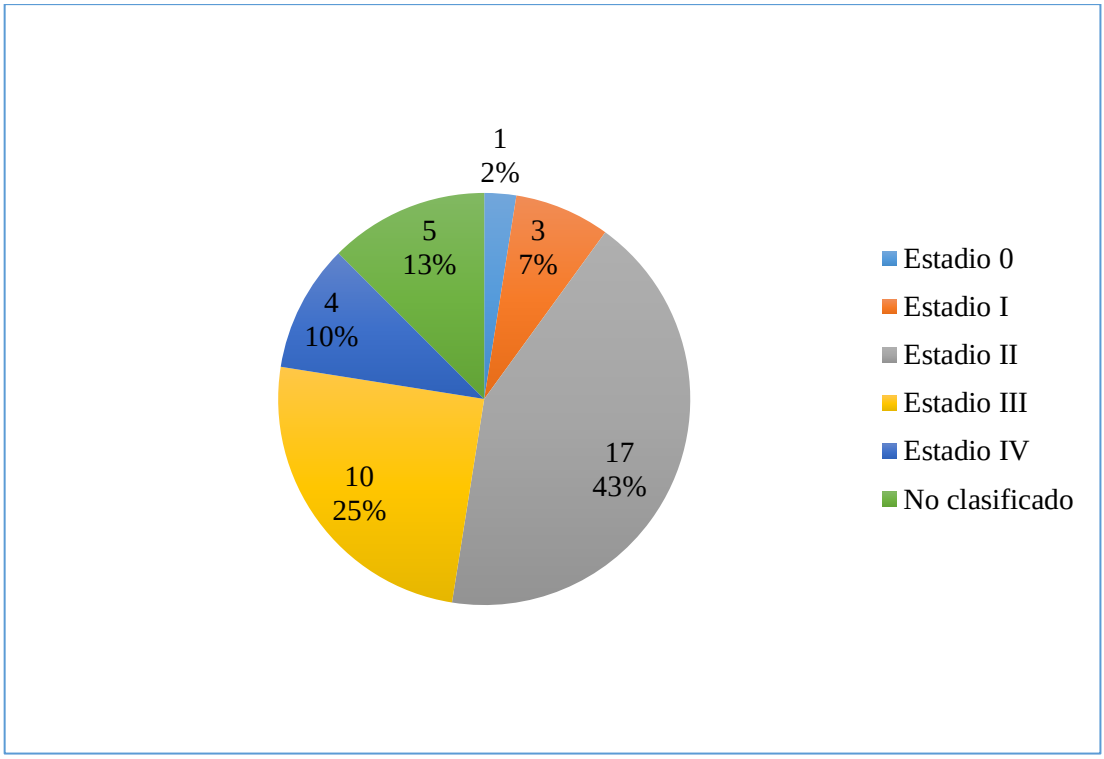
Gráfico 3 ***Incidencia de cáncer de mama HER2 + en pacientes tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 – 2011, según grupos de edad***



Fuente: Registro de tumores SOLCA Loja
Elaboración: Brayan Edison Macas Cabrera

Análisis: El grupo de mujeres más afectado por cáncer de mama HER2 positivo es entre 40 a 44 años de edad con 9 casos (22,5 %). Además, se aprecia que es menos frecuente en los extremos de la vida, es decir en mujeres jóvenes y ancianas.

Gráfico 4 ***Incidencia de cáncer de mama HER2 + en pacientes tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 – 2011, según estadio del tumor***



Fuente: Registro de tumores SOLCA Loja
Elaboración: Brayan Edison Macas Cabrera

Análisis: Se puede observar que la expresión del Proto-oncogén HER2 es mayor en los cánceres en estadio II con el 43 % (17 casos) del total, seguido por el estadio III con el 25 % (10 casos) del total, al contrario, en estadio 0 y I es en los que menos se diagnostica este tipo de cáncer.

Resultados para el objetivo 2.

- Estimar la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 a 2011, según el estadio del tumor.

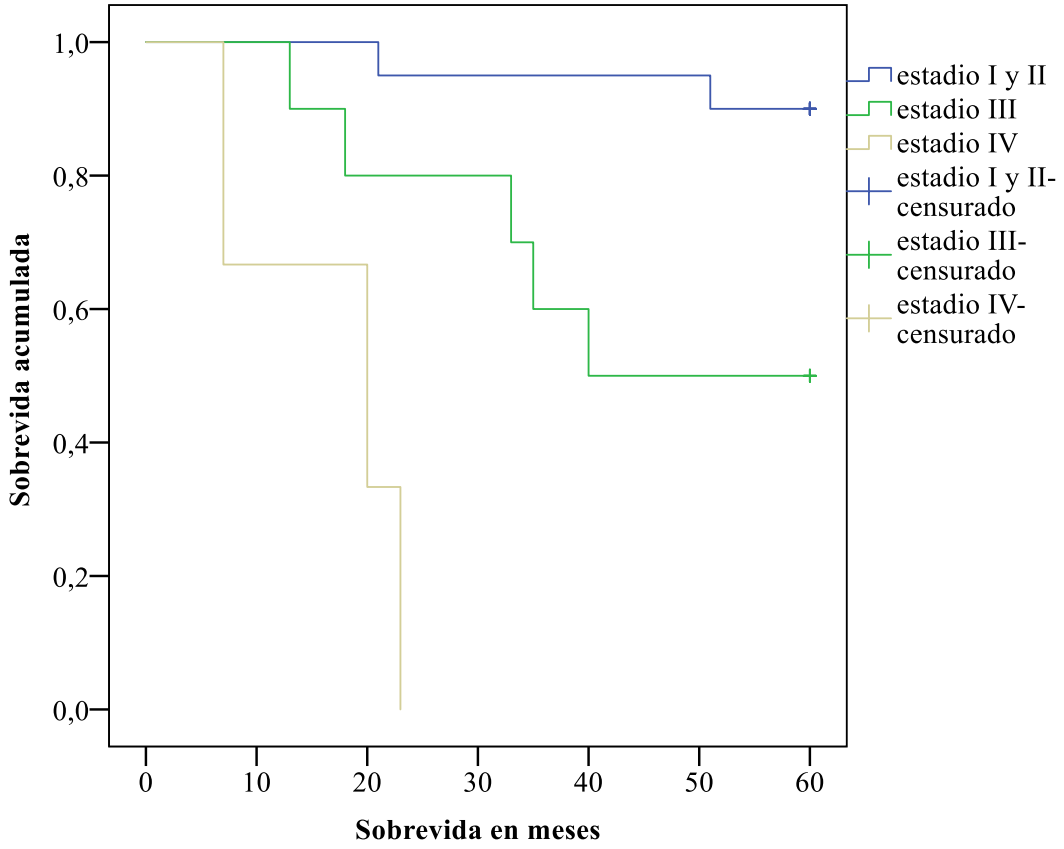
Tabla 3 ***Sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 + tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 – 2011, según el estadio del tumor.***

Estadio	Sobrevida en meses	Intervalo de confianza de 95 %		Sobrevida relativa (%)
		Límite inferior	Límite superior	
estadio I y II	57,6	53,821	61,379	96
estadio III	43,9	32,926	54,874	73
estadio IV	16,667	7,042	26,291	28
Global	49,727	43,9	55,55	83

Fuente: Registro de tumores SOLCA Loja
Elaboración: Brayan Edison Macas Cabrera

Análisis: La sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo es más alta cuando el cáncer se diagnostica en estadios tempranos, así para los estadios I y II la sobrevida fue de 96 %, para el estadio III fue de 73 %, y, mucho más baja para pacientes con estadio IV con tan solo 28 %.

Gráfico 5 ***Curvas de sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 + tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 – 2011, según estadio de tumor.***



Fuente: Registro de tumores SOLCA Loja
Elaboración: Brayan Edison Macas Cabrera

Análisis: Se aprecia que la sobrevida para aquellas pacientes con estadio I y II es mucho más alta en comparación con aquellas pacientes con estadio IV. Por lo tanto, es evidente que mientras menor es el estadio del tumor la media de sobrevida es mucho más alta, con un Log-Rank de 0,000002. Sin embargo, el número de eventos ocurridos (5 muertes) fue mayor en el estadio III.

Resultados para el objetivo 3.

Detectar la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 a 2011, según los ciclos de trastuzumab recibidos.

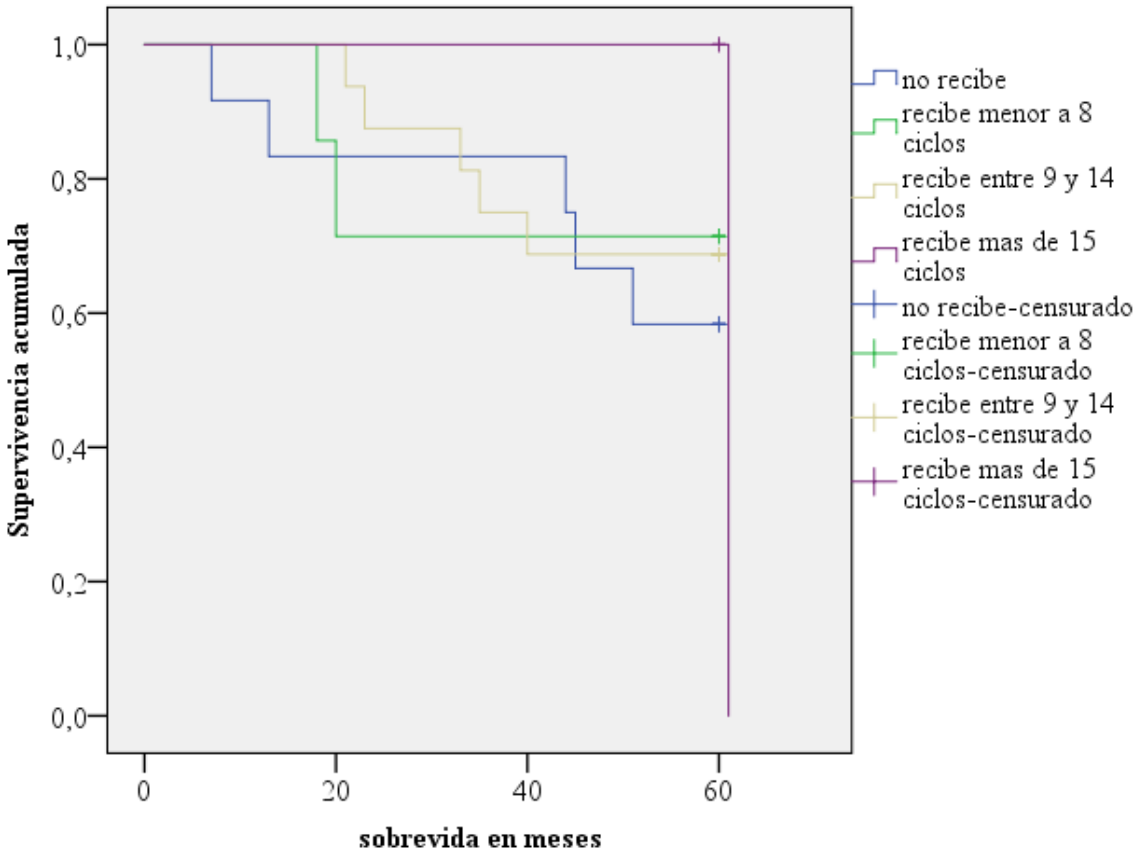
Tabla 4 ***Sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 + tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 – 2011, según los ciclos de trastuzumab recibidos.***

Adyuvancia con trastuzumab	Sobrevida en meses	Intervalo de confianza de 95 %		Sobrevida relativa (%)
		Límite inferior	Límite superior	
No recibe	48,333	38,072	58,594	81
Recibe menor a 8 ciclos	48,286	34,559	62,013	80
Recibe entre 9 y 14 ciclos	50,750	43,740	57,760	85
Recibe más de 15 ciclos	60,000	60,000	60,000	100
Global	51,205	45,820	56,590	85

Fuente: Registro de tumores SOLCA Loja
Elaboración: Brayan Edison Macas Cabrera

Análisis: La sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, evidentemente aumenta mientras más ciclos de trastuzumab reciban las pacientes. Así, se observa que la sobrevida en aquellas pacientes que interrumpieron el tratamiento y que recibieron menos de 8 ciclos es de 80 %. En aquellas pacientes que no recibieron trastuzumab la sobrevida fue de 81 % ligeramente superior al grupo anterior. 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.

Gráfico 6 ***Curvas de sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 + tratadas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 – 2011, según los ciclos de trastuzumab recibidos.***



Fuente: Registro de tumores SOLCA Loja
Elaboración: Brayan Edison Macas Cabrera

Análisis: aquellas pacientes que recibieron más de 15 ciclos de trastuzumab tienen en efecto una mejor sobrevida que aquellas que no recibieron o bien no completaron el tratamiento. Ocurrió el mismo número de eventos (5 muertes) en aquellas pacientes que no recibieron trastuzumab y en aquellas que recibieron entre 9 y 14 ciclos, Log-Rank de 0,572.

7 Discusión

A partir de los hallazgos encontrados en el presente estudio se estima que la incidencia de cáncer de mama HER2 positivo en mujeres atendidas en el Hospital de SOLCA durante el periodo 2007 - 2011 fue de 40 casos, lo que representa el 13 % de todos los cánceres de mama diagnosticados en este periodo. Estos resultados no guardan relación con las cifras descritas por investigadores como Falcones Veliz, (2015), quien describe que la expresión del HER2 en cáncer de mama en pacientes Guayaquileñas fue del 36 %. Según Ostinelli et al., (2016), la amplificación del proto-oncogén HER2 se presenta en 20 - 25 % de los carcinomas de mama. Esto nos indica que la expresión del HER2 en cáncer de mama, en nuestra población es mucho menor a la de otras latitudes.

Por otra parte, observamos que el grupo etario mayor afectado por cáncer de mama HER2 positivo es entre 40 a 44 años de edad con 9 casos (22,5 %). Además, se aprecia que es menos frecuente en los extremos de la vida, es decir en mujeres jóvenes y ancianas, en donde se observa solamente 1 caso (2,5 %) en cada grupo etario. Esto tiene fundamental importancia a la hora de hacer el diagnóstico y enfocar el tratamiento en mujeres entre 40 a 44 años, para brindarles una sobrevida mucho mayor. A diferencia de pacientes Guayaquileñas en las que la sobreexpresión de este oncogén es más frecuente en pacientes mayores de 50 años (70,8 %) de acuerdo con Falcones Veliz, (2015).

Así mismo, se identificó que la expresión del oncogén HER2 es mayor en los carcinomas de estadio II con el 43 % (17casos) del total, seguido por el estadio III con el 25 % (10 casos) del total. Este hecho tiene su importancia ya que en el país según Muñoz, (2014), los estadios I y II corresponden al 63 % de los carcinomas de mama, datos que tienen mucha importancia ya que este análisis determina el costo económico y social, entendiendo que los estadios más tempranos podrían incidir menos en el presupuesto por tratamiento para cáncer de mama de cada mujer.

Refiriéndonos ya a la sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, cabe mencionar que de acuerdo al estadio en que se diagnostica la tasa de sobrevida es diferente, así Lapo Granda, (2016), menciona que 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.

Los datos anteriormente mencionados concuerdan con el presente estudio, en donde se encontró que la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo es mucho más alta cuando el cáncer se diagnostica en estadios tempranos, así para los estadios I y II la sobrevida fue de 96 %, estadio III de 73% y mucho más baja para pacientes en estadio IV con 28 %. Sin embargo, lo que no coincide es la significancia estadística ya que en nuestro estudio se obtuvo un Log-Rank de 0,000002. Es pertinente además indicar que, el número de eventos (muerte) ocurridos fue mayor en el estadio III (5 muertes), a diferencia del estadio IV en donde se presentó 3 eventos.

Estos hallazgos mencionados también guardan relación con las estadísticas mencionadas por el Instituto Nacional Del Cáncer & Surveillance Epidemiology and End Results Program, (2017), donde describen que 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.

En nuestro estudio la sobrevida de 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.

Trastuzumab fue aprobado en el año 2000 para el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo metastásico, en el año 2005 como neoadyuvante y en el año 2006 como adyuvante, influyendo notablemente en el pronóstico de estas pacientes, mejorando la sobrevida libre

de enfermedad de 61,3 % a 87,4 %, y, la sobrevida global de 54,8 % a 89,9 % (Baldeón et al., 2017).

De acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos, (2010), las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo deben recibir trastuzumab al menos por un año o hasta que haya progresión de la enfermedad ya sea en esquema trisemanal o semanal. En el caso de nuestra población de estudio, solamente 4 pacientes cumplieron más del 90 % del tratamiento.

Según el Ministerio de Salud de Chile, (2018), si se atrasa la administración de trastuzumab por más de una semana, debe reiniciarse su administración. Esto no ocurrió en nuestras pacientes, quienes abandonaron el tratamiento y de lo cual desconocemos las razones, probablemente por situaciones económicas o efectos adversos a trastuzumab, que como menciona Moja et al., (2012), trastuzumab aumenta significativamente el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva y la disminución de la FEVI. Este apartado nos deja interrogantes como: ¿cuáles son los factores asociados a abandono del tratamiento?, ¿qué efectos adversos presentan las pacientes que reciben trastuzumab? Y ¿cómo está su función cardiaca?

Además, ocurrió el mismo número de eventos (5 muertes) en aquellas pacientes que no recibieron trastuzumab y en aquellas que recibieron entre 9 y 14 ciclos. En nuestra investigación no se encontró significancia estadística en cuanto al número de ciclos de trastuzumab recibidos por estas pacientes y la sobrevida a 5 años, con un Log Rank de 0,572. Con los precedentes mencionados, la necesidad de investigar en el desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos que ayuden reducir la cardiotoxicidad, mantener la eficacia y adherencia al tratamiento.

8 Conclusiones

Excluyendo pacientes con resultado de HER2 dudoso (IHQ++) de quienes no se encontró resultados de FISH, tenemos que la incidencia de cáncer de mama HER2 positivo en mujeres atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante el periodo 2007-2011 fue de 13 % (40 casos) de todos los cánceres de mama, cifra que no guarda relación con lo descrito en otras latitudes, el grupo de edad más afectado fue el de mujeres entre 40 a 44 años, y, el carcinoma en estadio II representó el 43 % de los casos de cáncer de mama HER2 positivo.

La sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, según el estadio del carcinoma fue de 96 % para estadio I y II, 73 % para estadio III, y, 28 % para estadio IV, cifras en relación a la mencionada por otros autores. Se encontró significancia estadística, Log Rank de 0,000002 (IC 95 %).

La sobrevida a 5 años, según el número de ciclos de trastuzumab recibidos en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, fue de 100 % en pacientes que recibieron más de 15 ciclos, 85 % para las que recibieron entre 9 y 14 ciclos, 80 % para las que recibieron menos de 8 ciclos, y, 81 % para las que no recibieron trastuzumab. No se encontró significancia estadística, Log Rank 0,572.

9 Recomendaciones

Se recomienda prestar especial atención a aquellas pacientes entre 40 a 44 años, en las que el cáncer de mama HER2 positivo es más frecuente, además de enfocar en ellas campañas de prevención, diagnóstico temprano y astucia a la hora de dirigir el tratamiento a este grupo de edad.

Se recomienda hacer un seguimiento de las pacientes quienes reciben trastuzumab ya que la no adherencia al tratamiento no contribuye a mejorar la sobrevida, más bien pueden estar expuestas a los efectos cardiotóxicos del mismo, sin que suceda beneficio alguno.

Se recomienda evaluar una población de pacientes mucho mayor para evitar sesgos y tener resultados más fiables, así mismo hacer un seguimiento por un periodo mayor a 5 años, para de esta manera tener una mejor comprensión de la magnitud del problema y pueda contribuir a la toma de decisiones correctas.

10 Bibliografía

Agencia Europea de Medicamentos. (2010). Ficha Técnica o resumen de las características de Herceptin. In *Agencia Europea de Medicamentos*. https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3

Albanell, J. (2015). *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

Allemani, C., Weir, H. K., Carreira, H., Harewood, R., Spika, D., Wang, X., … Coleman, M. P. (2015). Global surveillance of cancer survival 1995 – 2009 : analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*, *385*(9972), 990–991. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9

American Cancer Society. (2017). 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-el-cancer-de-seno.html

American Joint Committee on Cancer / American Cancer Society. (2012). Breast Cancer Staging. In *American Joint Committee on Cancer*. Retrieved from chttps://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastMedium.pdf

Asociación Española Contra el Cáncer. (2017). Cáncer de mama: Pronóstico (supervivencia y mortalidad). Retrieved July 4, 2017, from aecc website: https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/pronostico.aspx

Baldeón, M., Guillen, C., Paredes, L., Escala, R., Cigarral, B., Rodrigues, A., … Rodríguez, C. (2017). *Impacto del tratamiento adyuvante con trastuzumab en cáncer de mama HER2 positivo. Análisis de dos cortes (1996-2005/2006-2016) en 284 casos*. Retrieved from https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/ponencias/SEOM2017/Jueves/Auditorio/Baldeon_Maria_Jesus.pdf

Beltrán Ortega, A. (2010). Cáncer De Mama-México. *Facmed-UNAM*, 1–19. Retrieved from http://www.facmed.unam.mx/sms/temas/2010/10_oct_2k10.pdf

Breastcancer.org. (2016). ¿Qué es el cáncer de mama? Retrieved August 7, 2017, from

brastcancer.org website: http://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer_de_mama/que_es_cancer_mama

Breastcancer.org. (2017). 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

Cancer.Net. (2015). Cáncer de mama: Estadísticas. Retrieved July 10, 2017, from Cancer.net website: http://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-mama/estadísticas

Castillo, J., & Gomez, A. (2015). *VII Encuentro de Registros de Cáncer en el Ecuador*. Guayaquil.

Díaz Faes, J., Tejerina, A., & Ruibal, Á. (2012). *Cáncer de Mama: Aspectos de Interés Actual* (Primera). Retrieved from http://booksmedicos.org/cancer-de-mama-aspectos-de-interes-actual/#more-119337

Expansión-Datosmacro.com. (2016). Ecuador - Esperanza de vida al nacer 2015. Retrieved August 9, 2017, from datosmacro.com website: http://www.datosmacro.com/demografia/esperanza-vida/ecuador

Falcones Veliz, K. B. (2015). *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

Foged, N. T., Brügmann, A., & Jørgensen, J. T. (2013). The *HER2* CISH pharmDx ™ 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

González Niño, A., Garavito, A. Á., Jaramillo, C. E., Jaramillo, S., Salazar Corcho, R. D., & Aristizábal, B. (2007). Cáncer de mama : HER2 / neu , métodos diagnósticos y consideraciones clínicas. *Revista Colombiana de Cancerología.*, *11*(4), 40–57. Retrieved from http://www.cancer.gov.co/documentos/RevistaCC2007 Vol 11(1)/rccv11n1a06.pdf

Gradishar, W. J., Anderson, B. O., Balassanian, R., Blair, S. L., Burstein, H. J., Cyr, A., … Shead, 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

Instituto Nacional del Cáncer. (2017). Tratamiento del cáncer de seno. Retrieved July 2, 2017, from NIH-INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER website:

https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq

International Agency For Research on Cancer/ World Health Organization. (2012). 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

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/World-Cancer-Report-2014

Jaramillo, J., & Castillo, J. (2015). *Registro Hospitalario Loja, VII encuentro de registros de cáncer del Ecuador*. Guayaquil: SOLCA.

Kaplan, M., & Díaz, A. (2017). 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

Lapo Granda, M. L. (2016). *Supervivencia de pacientes con cáncer invasivo de mama diagnosticados durante el 2007 en el instituto del Cáncer SOLCA-Loja*. Universidad Técnica Particular de Loja.

Leroux, F. (2013). 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

Lourdes Brusco, C. R. (2015). 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

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

Ministerio de Salud de Chile. *Tratamiento basado en Trastuzumab para el cáncer de mama que sobreexpresan el gen HER2*. , (2018).

Ministerio de Salud Perú, & Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. (2011). Guía de Práctica Clínica: Cáncer de mama. *Ministeio de Salud Perú*, pp. 1–130. Retrieved from

http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2011/25042011_CANCER_MAMA_19_04_11.pdfhttp://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2011/25042011_CANCER_MAMA_19_04_11.pdf

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

Muñoz, R. (2014). 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

National Cancer Institute, & Surveillance Epidemiology and End Results Program. (2017). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. Retrieved July 17, 2017, from National Caner Institute website: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html

Organizacion Mundial de la Salud. (2017). OMS | Cáncer. Retrieved June 29, 2017, from WHO website: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/

Organización Mundial de la Salud. (2017). Cáncer de mama: prevención y control. Retrieved June 25, 2017, from WHO website: http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/

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-numero-3_1-9-12.pdf

Registro de Tumores SOLCA Guayaquil. (2014). *Incremento de la Sobrevida de Cáncer en Ecuador. 1995 - 2009*. Retrieved from http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/BoletinEstudiodeSobrevidaencancerCONCORD.pdf

Salazar Letona, F. E., Ríos Rodríguez, G. A., & Del Cid Fratti, J. D. (2014). *SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN LOS RECEPTORES EXPRESADOS*. UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA.

SOLCA/Registro de Tumores SOLCA Matriz. (2013). porcentaje y numero de casos y muertes según tipo de cáncer. Retrieved July 23, 2017, from SOLCA website: http://www.estadisticas.med.ec/webpages/tablas.jsp

Woyke, E. (2016). Historia del primer fármaco de precisión: Herceptrin, el medicamento "esencial" Retrieved August 7, 2017, from

https://www.technologyreview.es/s/6410/historia-del-primer-farmaco-de-precision-herceptrin-el-medicamento-esencial

.

11 Anexos

Anexo 1 Instrumento de recolección de datos

Universidad Nacional de Loja

Área de la Salud Humana – Medicina

Autor. Brayan Edison Macas Cabrera

Instrumento de recolección de datos de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas en el hospital de SOLCA Loja durante 2007-2011

1 datos de filiación.

- Número de historia clínica: ……..……
- Edad del paciente:……

2 Año de diagnóstico

- 2007 ( )
- 2008 ( )
- 2009 ( )
- 2010 ( )
- 2011 ( )

3 Estadio del carcinoma

- 0 ( )
- I ( )
- II ( )
- III ( )
- IV ( )

4 Ha recibido trastuzumab?

- SI ( )
- NO ( )

Numero de ciclos recibidos**: ……..**

5 Diagnóstico del HER2/neu

- Inmunohistoquímica ( )
- Hibridación Fluorescente In Situ ( )

6 ¿La paciente ha sobrevivido luego del último año de seguimiento clínico de haber wrecibido su tratamiento?

SI ( ) **NO ( )**

7 Fecha de último contacto……

8 Fuente de último contacto……

Anexo 2 Base de datos

Número	Cédula	Edad	Fecha Fallecimiento	Año de diagnóstico	T	N	M	Estadio	Fecha Ultimo contacto	Fuente Ultimo contacto	IHQ	FISH	Método diagnóstico del HER2	Tratamiento	Ciclos de trastuzumab recibidos	Tiempo de sobrevida en meses	Estado a los 5 años
1	1102315759	43		29/6/1905	3	1	0	E3A	18/1/2018	0	3	3	1	7	2	60	2
2	1100374550	59		2007	2	1	0	E2B	18/1/2018	0	3	3	1	4	6	60	2
3	1100100047	75			2	1	0	E2B	10/1/2018	0	3	3	1	4	10	60	2
4	1100293396	63			1C	0	0	E1	10/11/2016	0	3	3	1	4	0	60	2
5	1100714979	67						2B	1/3/2018	0	3	3	1	4	12	60	2
6	1900197375	40			2	0	0	E2A	1/3/2018	0	3	3	1	4	12	60	2
7	1103331227	35	07/07/2008		4	0	0	3B	07/07/2008	3	3	3	1	4	0	13	1
8	1103536536	30							12/04/2017	1	3	3	1	4	18	60	2
9	1103716260	28		2008	1	0	0	E1	07/12/2016	0	3	3	1	4	13	60	2
10	1101832739	52	12/09/2012	2008	2	1	0	E2B	12/09/2012	1	3	3	1	4	0	51	1
11	0100790385	63		2008	2	1	0	E2B	12/11/2016	0	3	3	1	4	12	60	2
12	1102762984	42		2008	2	0	0	E2A	24/08/2016	0	3	3	1	4	14	60	2
13	0100768803	61		2008	2	0	0	E2A	10/08/2016	0	2	2	2	4	12	60	2
14	1101717559	63		2008	2	1	0	E2B	05/12/2016	0	3	3	1	4	8	60	2
15	1101703195	40		2008	1	0	0	E1	14/11/2016	0	3	3	1	7	4	60	2

16	1706844576	48	05/07/2014	2009	2	0	0	E2A	05/07/2014	0	3	3	1	4	16	61	1
17	1102833777	41	12/03/2012	2009	4b	1	0	E3B	12/03/2012	3	3	3	1	7	13	33	1
18	1102248547	54	06/11/2014	2009	3	1	0	E3A	06/11/2014	0	3	3	1	7	12	64	2
19	1102438650	44	03/11/2012	2009	1c	2	0	E3A	03/11/2012	3	3	3	1	7	12	40	1
20	1900277581	41	4/11/2010	2009	4	3	0	E3C	04/09/2010	3	3	3	1	7	3	18	1
21	1100403839	50		2009	3	1	0	E3A	14/11/2016	0	3	3	1	4	9	60	2
22	1900195171	46	26/10/2010	2009	4	2	1	E4	26/10/2010	0	3	3	1	1	0	9	1
23	1101354387	55	1/3/2013	2009					04/03/2013	1	3	3	1	4	0	45	1
24	1102058052	48	23/03/2011	2009			1	E4	23/03/2011	0	3	3	1	4	12	23	1
25	1101199139	58		2009	2	0	0	E2A	15/11/2016	0	3	3	1	4	12	60	2
26	0701378820	55		2009	2	1	0	E2B	27/10/2015	0	3	3	1	7	0	60	2
27	0704448414	35	07/08/2013	2009					07/08/2013	0	3	3	1	7	0	44	1
28	0701716524	48		2009					09/08/2016	0	3	3	1	3	0	60	2
29	1101354197	55		2010	1	1	0	E2A	18/1/2018	0	3	3	1	4	0	60	2
30	1100358587	73		2010	2	0	0	E2A	24/06/2016	0	3	3	1	4	18	60	2
31	1103222889	51		2010					30/06/2016	0	2	2	2	7	16	60	2
32	1102066469	47		2010	0	0	0	E0	11/07/2016	0	3	3	1	1	0	60	2
33	1102947270	41	16/01/2011	2010	4	x	1	E4	16/01/2011	4	3	3	1	3	0	7	1

34	1102692504	43	23/03/2013	2011	4	3	1	E4	23/03/2013	0	3	3	1	3	8	20	1
35	1101112744	73	17/11/2014	2011	3	2	0	E3A	17/11/2014	0	3	3	1	7	9	35	1
36	1100618600	63		2011	3	3	0	E3C	11/7/2018	0	3	3	1	7	12	60	2
37	1100559408	60		2011	2	3	0	E3C	29/4/2016	0	3	3	1	4	0	60	2
38	1103566020	33		2011	2	1	0	E2B	8/7/2018	0	3	3	1	4	8	60	2
39	1103446371	35	29/11/2012	2011	2	1	0	E2B	29/11/2012	0	2	2	2	7	11	21	1
40	0701837619	46		2011				2	27/1/2017	0	2	2	2	7	0	60	2

Anexo 3 Certificación de aprobación de tema de tesis

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
DIRECCION CARRERA DE MEDICINA

MEMORÁNDUM Nro.0097 CCM-FSH-UNL

PARA: Brayan Edison Macas Cabrera
ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

DE: Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 24 de Agosto de 2017

ASUNTO: APROBACIÓN DEL TEMA DE TESIS

En atención a su solicitud presentada en esta Dirección, me permito comunicarle que luego del análisis respectivo **se aprueba** su tema de trabajo de tesis denominado: **"SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO TRATADAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA"**, por consiguiente deberá continuar con el desarrollo del mismo.

Con los sentimientos de consideración y estima.

Atentamente,

Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán.
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA
DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA - UNL
C.c.- Archivo
NOT

Anexo 4 Certificación de pertinencia de proyecto de investigación

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
DIRECCIÓN CARRERA DE MEDICINA

MEMORÁNDUM Nro.0262 CCM-FSH-UNL

PARA: Brayan Edison Macas Cabrera
ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

DE: Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustàn
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 8de septiembre de 2017

ASUNTO: INFORME DE PERTINENCIA

Mediante el presente expreso un cordial saludo, a la vez que me permito informarle sobre el proyecto de investigación, **"SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO TRATADAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA",** de su autoría, que su tema es pertinente, de acuerdo al informe de la Dr. Raúl Pineda, puede continuar con el trámite respectivo.

Con los sentimientos de consideración y estima.

Atentamente,

Universidad Nacional de Loja
Coordinación Carrera de Medicina

Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustàn.
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA
DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA - UNL
C.c.- Archivo
NOT

Anexo 5 Certificación de designación de director de tesis

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
DIRECCIÓN CARRERA DE MEDICINA

MEMORÁNDUM Nro.0269 CCM-FSH-UNL

PARA: Dr. Raúl Pineda
DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA HUMANA

DE: Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 14 de septiembre de 2017

ASUNTO: DESIGNAR DIRECTOR DE TESIS

Con un cordial saludo me dirijo a usted, con el fin de comunicarle que ha designado como Director de tesis, tema, **"SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO TRATADAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA"**, autoría de la Srta. Brayan Edison Macas Cabrera.

Con los sentimientos de consideración y estima.

Atentamente,

Universidad Nacional de Loja Coordinación Carrera de Medicina

Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán.
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA
DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA - UNL
C.c.- Archivo
NOT

Dr. Raúl A. Pineda Ochoa
CANCERÓLOGO
MSP: L. 2 F. 85 Nro. 526
SOLCA

21-09-2017

Anexo 6 Solicitud de autorización para desarrollo de trabajo de investigación en SOLCA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
DIRECCIÓN CARRERA DE MEDICINA

MEMORÁNDUM Nro.0313 CCM-FSH-UNL

PARA: Dr. Luis Morales
Director del Hospital de SOLCA

DE: Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 25 de septiembre de 2017

ASUNTO: **Solicitar autorización para desarrollo de trabajo de investigación**

Por medio del presente, me dirijo a usted con la finalidad de expresarle un cordial y respetuoso saludo, deseándole éxito en el desarrollo de sus delicadas funciones.

Aprovecho la oportunidad para solicitarle de la manera más respetuosa, se digne conceder su autorización para que el **Sr. Brayan Edison Macas Cabrera**, estudiante de la Carrera de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Loja, para tener acceso a las historias clínicas y la base de datos del hospital, información que le servirá para la realización de la tesis: titulada **"SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO TRATADAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA",** trabajo que lo realizará bajo la supervisión del Dr. Raúl Pineda, Catedrática de esta Institución.

Por la atención que se digne dar al presente, le expreso mi agradecimiento personal e institucional.

Atentamente,

Universidad Nacional de Loja
Coordinación Carrera de Medicina

Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustán.
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA
DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA - UNL
C.c.- Archivo
NOT

SOLCA SECRETARÍA - DIRECCIÓN MÉDICA
RECIBIDO
29 SEP 2017
NRO. HOJAS.....
(F.).....

Anexo 7 Certificación de visto bueno del Comité de Ética Asistencial y Comité de investigación Hospitalaria SOLCA núcleo de Loja

SOLCA NUCLEO DE LOJA

DIRECCIÓN MÉDICA

Comité de Investigaciones

Oficio N° 525-DMSL-2017
Loja, 24 de octubre de 2017

ASUNTO: ENTREGA DE PROYECTO: "SOBREVIDA DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA HER 2 POSITIVO TRATADAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA LOJA"

Licenciado
Claudio Burneo Burneo
PRESIDENTE EJECUTIVO DE SOLCA NUCLEO DE LOJA
Presente.-

De mi consideración:

El Sr. Brayan Edison Macas Cabrera, estudiante de la Facultad de Salud Humana, Carrera de Médicina de la Universidad Nacional de Loja, ha presentado el proyecto denominado: **"SOBREVIDA DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA HER 2 POSITIVO TRATADAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA LOJA"**, luego del análisis e informe solicitados tanto al Comité de Investigación Hospitalaria y Comité de Ética Asistencial, por medio del presente, me permito remitir a Ud., copia de los informes entregados por dichos comités, con el fin de solicitar que estos sean remitidos al Comité de Investigación y Capacitación Integral de SOLCA Núcleo de Loja para su respectivo análisis y resolución.

Es importante anotar que la institución mantiene un convenio de Cooperación Institucional con la U.N.L; parte del mismo es prestar las facilidades para la realización de este tipo de estudios.

Particular que pongo a su consideración para los fines consiguientes.

Atentamente,

2017-10-26.
RECIBIDO
11:51

Dr. Luis E. Morales Vivar
DIRECTOR MEDICO (E)
LM/ar

AVENIDA SALVADOR BUSTAMANTE CELI Y AGUSTIN CARRION/ TELEFONO 2614-314 EXT. 2004/CORREO ELECTRONICO: dirmedica@solcaloja.med.ec/LOJA-ECUADOR

Anexo 8 Certificación de autorización de proyecto de investigación en SOLCA núcleo de Loja

DIRECCIÓN MÉDICA

Oficio N°579-DMSL-2017
Loja, 13 de Diciembre de 2017

Doctora
Elvia Ruiz Bustan
DIRECTORA FACULTAD DE
LA SALUD HUMANA U.N.L
Presente.-

De mi consideración:

Por medio del presente me permito comunicar a usted, que el Comité de Investigación y Capacitación Integral de SOLCA Loja, en sesión efectuada el día 5 de diciembre de 2017, luego del análisis respectivo resolvió aprobar los siguientes proyectos:

- COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES TUMORALES EN EL CANCER DE OVARIO EPITELIAL EN EL HOSPITAL DE SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CANCER DEL ECUADOR SOLCA NUCLEO DE LOJA, autora: Srta. Karen Pamela Sarango Gonzalez.
- SOBREVIDAD DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA HER 2 +TRATADAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA LOJA, autor: Sr. Brayan Macas Cabrera.
- LESIONES PRENEOPLASTICAS GASTRICAS EN PACIENTRES DEL HOSPITAL ONCOLOGICO DE SOLCA LOJA, autora: Srta. Andrea del Cisne Quezada Palacios.
- EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER COLORRECTAL SEGUN SU LOCALIZACIÓN ANATÓMICA EN EL HOSPITAL DE SOLCA LOJA, autor: Sr. Eduardo Sarango Ruales.

Dichos estudios deberán realizarse en base a lo analizado y planteado constante en los proyectos presentados; así como las recomendaciones y conclusiones deberán ser socializados con nuestro Comité de Investigación Hospitalario, previo a su difusión.

En virtud de lo expuesto, se emite este documento que le habilitará para dar inicio a su requerimiento.

Atentamente,

Dr. Luis E. Morales Vivar
DIRECTOR MEDICO (E)
HOSPITAL SOLCA NUCLEO DE LOJA
LM/ar

CIPSC
Recibido
13:40
Dra Ana Ruiz

Anexo 9 Certificación de habilitación para ejecución de proyecto en Registro de Tumores SOLCA núcleo de Loja

SOLCA NUCLEO DE LOJA

DIRECCIÓN MÉDICA

Oficio N°583-DMSL-2017
Loja, 15. de Diciembre de 2017

Doctora
Jhoanna Castillo
COORDINADORA DE REGISTRO
DE TUMORES SOLCA
Presente.-.

De mi consideración:

Por medio del presente me permito comunicar a usted, que el Comité de Investigación y Capacitación Integral de SOLCA Loja, en sesión efectuada el día 5 de diciembre de 2017, luego del análisis respectivo resolvió los siguientes proyectos presentados por estudiantes de la Universidad Nacional de Loja y por el Dr. Pablo Aldaz, Especialista en Radioterapia de acuerdo al siguiente detalle:

- COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES TUMORALES EN EL CANCER DE OVARIO EPITELIAL EN EL HOSPITAL DE SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CANCER DEL ECUADOR SOLCA NUCLEO DE LOJA, autora: Srta. Karen Pamela Sarango Gonzalez.
- SOBREVIDAD DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA HER 2 +TRATADAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA LOJA, autor: Sr. Brayan Macas Cabrera.
- LESIONES PRENEOPLASTICAS GASTRICAS EN PACIENTRES DEL HOSPITAL ONCOLOGICO DE SOLCA LOJA, autora: Srta. Andrea del Cisne Quezada Palacios.
- EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER COLORRECTAL SEGUN SU LOCALIZACIÓN ANATÓMICA EN EL HOSPITAL DE SOLCA LOJA, autor: Sr. Eduardo Sarango Ruales.
- SUPERVICENCIA A 5 AÑOS POR ESTADÍO CLÍNICO DE PACIENTES CON CANCER INVASIVO DE ESTÓMAGO DIAGNOSTICADOS EN EL INSTITUTO DEL CANCER SOLCA LOJA DURANTE JULIO DE 2009 A DICIEMBRE 2012, Dr. Pablo Aldaz.

En virtud de lo expuesto, se emite este documento que habilitará a las PERSONAS ANTES MENCIONADAS, para dar inicio a la ejecución de los mismos, solicitando a usted de la manera más comedida les brinde las facilidades necesarias para efecto.

Atentamente,

Dr. Luis E. Morales Vivar
DIRECTOR MEDICO (E)
HOSPITAL SOLCA NUCLEO DE LOJA
LM/ar

Anexo 10 Certificación de traducción del resumen del idioma español a inglés

FINE-TUNED ENGLISH LANGUAGE INSTITUTE
Líderes en la Enseñanza del Inglés

Prof. Carlos Velastegui
DOCENTE DE FINE-TUNED ENGLISH CÍA. LTDA.

C E R T I F I C A:

Que el documento aquí compuesto es fiel traducción del idioma español al idioma inglés, del Resumen de Tesis titulada: "SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO TRATADAS EN EL HOSPITAL DE SOLCA LOJA", autoría del Señor Brayan Edison Macas Cabrera, con número de cédula 1105659401, egresado en la Carrera de Medicina Humana, de la Universidad Nacional de Loja.

Lo certifica en honor a la verdad y autoriza al interesado, hacer uso del presente en lo que a sus intereses convenga.

Loja, 26 de junio de 2019

FINE - TUNED ENGLISH - CÍA. LTDA. - LOJA - ECUADOR -

Prof. Carlos Velastegui
DOCENTE DE FINE-TUNED ENGLISH CÍA. LTDA.

Fine-Tuned English Cía. Ltda. | Teléfono 2578899 | Email venalfine@finetunedenglish.edu.ec | www.finetunedenglish.edu.ec

Loja: Macará entre Miguel Riofrío y Rocafuerte
Catamayo: Av. 24 de Mayo 08 - 21 y Juan Montalvo Telfs. 2678442
Zamora: García Moreno y Pasaje 12 de Febrero Telfs. 2608169
Yantzaza: Jorge Mosquera y Luis Bastidas Edificio "Coop. Sindicato de Choferes"

Anexo 11 Proyecto de Tesis

1 Tema

Sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas en el hospital de SOLCA Loja.

2 Problemática

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2017), 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.

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 %). (International Agency for Research on Cancer & World Health Organization, 2014). Además, es uno de los cinco cánceres que causan mayor número de fallecimientos en el mundo, así pues, en 2015 se atribuyeron a éste 571000 defunciones. (Organización Mundial de la Salud, 2017).

En España la incidencia anual de cáncer de mama es de más de 22000 casos, el 28,5 % de todos los tumores femeninos y 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. La supervivencia por cáncer de mama ha mejorado notablemente en los últimos 20 años, anualmente se incrementa la supervivencia por este tumor 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 tumor sea del 82,8 %. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2017).

Aproximadamente 1 de cada 8 mujeres en los Estados Unidos (casi un 12 %) desarrolla cáncer de mama invasivo en el transcurso de su vida. (Breastcancer.org, 2017). De esta forma el cáncer de mama se ha convertido en el cáncer extracutáneo más frecuente en las mujeres estadounidenses, según el Instituto Nacional del Cáncer, 2017. En lo que va del año 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.

Según la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer, Surveillance Epidemiology and End Results Program (2017) 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 %. La tasa de supervivencia a 10 años es del 83 % y a 15 años es del 78 % (Cancer.Net, 2015).

En México la sobreexpresión de HER-2/neu se asociaba con un pronóstico desfavorable, con una menor respuesta al tratamiento, determinando una menor supervivencia global (SG) y menor supervivencia libre de enfermedad (SLP), hasta la llegada de las terapias biológicas par este subgrupo de pacientes, desde la introducción de la terapia dirigida contra HER2. […] El pronóstico del cáncer de mama metastásico ha mejorado de forma significativa, así pues, trastuzumab, el primer anticuerpo monoclonal empleado con esta indicación, demostró un beneficio tanto en la sobrevida libre de enfermedad como en la sobrevida global, ya que se ha logrado un incremento significativo de 25,1 meses a 55,6 con la terapia dual anti HER2 (Matus Santos et al., 2015).

En Guatemala de acuerdo con Salazar Letona, Ríos Rodríguez, & Del Cid Fratti, 2014, las pacientes con receptores hormonales negativos más HER2/neu positivo tienen mayor probabilidad de sobrevida que aquellos que no presentan el receptor HER2/neu, esto se atribuye a que el receptor HER2/neu es un factor predictivo de respuesta a terapia anti-HER2/neu (inmunológica), hormono terapia y quimioterapia. Por otro lado, las pacientes con cáncer de mama, que expresan tanto receptores hormonales como HER2/neu, tienen una sobrevida libre de enfermedad a los 5 años de 92,3 %, mientras que si no expresan receptores hormonales, pero si el receptor HER2/neu, la sobrevida libre de enfermedad a los 5 años es de 78,4 %.

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 canceres 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 % (International Agency for Research on Cancer & World Health Organization, 2014).

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 %), en Ecuador la sobrevida aumentó de 69 % a 83 % en el año 2009 (Allemani et al., 2015).

En Argentina los carcinomas HER2 positivos se identifican merced a 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 (Lourdes Brusco, 2015). En 1985 por primera vez los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos demuestran que el gen HER2 suele ampliarse en células tumorales, y no fue solo hasta 1990 que científicos de Genetech desarrollan Herceptin, en este país aproximadamente el 50% de las pacientes con

cáncer de mama HER2 positivo expresan también receptores hormonales y aproximadamente el 10 % de los carcinomas con receptores hormonales positivos también lo son para HER-2/neu. (Leroux, 2013).

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 (International Agency For Research on Cancer/ World Health Organization, 2012). 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 (Muñoz, 2014), siendo el cáncer que más muertes causa en el sexo femenino en la ciudad de Guayaquil (14,5 % [139 casos]) durante el 2010 (SOLCA/Registro de Tumores SOLCA Matriz, 2013).

De acuerdo con el Registro de Tumores SOLCA Guayaquil, 2014, en Ecuador aumentó la sobrevida neta a 5 años de cáncer de mama en un 14 %, lo que se atribuye al mayor acceso a un diagnóstico temprano, a tratamientos óptimos de cirugía, quimioterapia, radioterapia y controles periódicos.

En Ecuador, los estadios I y II corresponden al 63 % de los tumores con cáncer de mama, los carcinomas in situ corresponden al 5 %, datos que tienen mucha importancia ya que este análisis determina el costo económico y social, entendiendo que los estadios más tempranos podrían incidir menos en el presupuesto por tratamiento para cáncer de mama de cada mujer (Muñoz, 2014).

La esperanza de vida para las mujeres en Ecuador según la OMS, 2016, alcanza los 78 años de edad, en una paciente que es diagnosticada con cáncer de mama la tasa de 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, lo cual deja al descubierto la necesidad de evaluar y desarrollar nuevos métodos diagnósticos (Expansión-Datosmacro.com, 2016).

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 canceres femeninos, siendo superado por el de cérvix (12,9 %) y piel (12,2 %) (Jaramillo & Castillo, 2015). 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 según Castillo, Gomez, & SOLCA/Registro de Tumores SOLCA Loja, 2015.

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 de 75 %, estadio clínico II de 65 %, estadio clínico III de 63 % y estadio

IV de 0 %, con un Log-Rank de 0,99 (Lapo Granda, 2016). La sobrevivida de pacientes que expresan HER-2/neu se desconoce, lo que tiene importancia fundamental a la hora de valorar la efectividad del tratamiento dirigido contra HER-2/neu, su correcto diagnóstico, y la calidad de vida que se oferta a la paciente por medio de esta terapia dirigida contra el HER2.

En nuestra ciudad de Loja no existen estudios acerca de la sobrevida de estas pacientes, y tomando en cuenta que el tratamiento dirigido contra el HER-2/neu mejora la sobrevida de estas pacientes es importante evaluar dicho parámetro. Mencionando este precedente nos hacemos las siguientes preguntas de investigación: ¿Cuál es la incidencia de cáncer de mama HER2 positivo en pacientes atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 - 2011? ¿Cuál es la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 - 2011, según el estadio del tumor? Y ¿Cuál es la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 - 2011, según los ciclos de trastuzumab recibidos?

3 Justificación

Por la alta morbimortalidad del cáncer de mama en nuestra localidad y en el país, por las complicaciones que conlleva y por el impacto que representa en la calidad de vida de una mujer, se considera provechoso realizar el presente trabajo investigativo, cuyo objetivo es determinar la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, y se lo realizará en el Hospital de SOLCA Loja, durante el periodo 2007-2011.

Con los resultados obtenidos se pretende en primer lugar dar a conocer la incidencia de casos en el periodo de estudio, ya que no se dispone sobre una estadística real sobre casos de cáncer de mama HER-2 positivo en nuestra localidad, además se intenta exponer la efectividad de la terapia brindada a tales pacientes al estudiar el tiempo de supervicencia, esto beneficiará tanto al personal médico como a las usuarias de dicho servicio, primero para que tengan conocimiento sobre los resultados obtenidos con el tratamiento brindado, y segundo para que de esta forma se puedan planificar, mejorar y desarrollar campañas de prevención, introducción de nuevos tratamientos, entendiendo que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que requiere un manejo multidisciplinario.

Por otra parte, también este estudio ayudará a disminuir los costes de salud, lo que beneficiará tanto al personal del hospital de SOLCA como a las pacientes que acuden a este servicio. Esto se traduce en la posibilidad de reducir el número de procedimientos invasivos que se realizan, como también la posibilidad de obtener diagnósticos certeros que direccionen las mejores decisiones terapéuticas.

Asimismo, los resultados obtenidos con este trabajo de investigación servirán como un incentivo y como fuente de apoyo para futuras generaciones que quieran profundizar sobre el tema. Este trabajo investigativo corresponde a la tercera línea de investigación de la carrera de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Loja, Salud Enfermedad del Adulto y Adulto Mayor en la RSE o Región Siete, y además es una de las prioridades del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, área 4: Neoplasias, línea de investigación: Mama.

4 Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar la sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas en el Hospital de SOLCA - Loja durante 2007- 2011.

4.2 Objetivos específicos

4.2.1 Identificar la incidencia de cáncer de mama HER2 positivo, en mujeres atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante el periodo 2007-2011.

4.2.2 Estimar la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 a 2011, según el estadio del tumor.

4.2.3 Detectar la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo atendidas en el Hospital de SOLCA Loja durante 2007 a 2011, según los ciclos de trastuzumab recibidos.

5. Esquema de marco teórico

5.1 Definición

5.2 Epidemiología

5.2.1 Estadísticas del cáncer de mama.

5.2.2 Estadísticas de sobrevida del cáncer de mama.

5.3 Historia del HER 2

5.4 Presentación clínica

5.4.1 Masa palpable en la Mama.

5.4.1.1 ***Mujeres con masas palpables de 30 años o mayores.***

5.4.1.2 Mujeres con masa palpable menores de 30 años de edad

5.4.2 Secreción del pezón sin una masa palpable.

5.4.3 Engrosamiento asimétrico o modularidad.

5.4.4 Cambios en la piel.

5.5 Factores pronósticos predictivos.

5.5.1 Factores pronósticos clínicos.

5.5.2 Factores pronósticos histopatológicos.

5.5.3 Factores pronósticos biológicos.

5.5.3.1 Receptores de Estrógenos y Progesterona.

5.5.3.2 Expresión de HER-2/neu.

5.5.3.3 Marcadores de proliferación (inmunohistoquímica): Ki-67, Ciclina D, Ciclina E, P27, P21, Timidina cinasa, Topoisomerasa.

5.5.4 Factores pronósticos genéticos.

5.5.5 Otros factores pronósticos.

5.6 Diagnóstico

5.6.1 Cáncer de mama no invasivo.

5.6.1.1 Carcinoma Lobular in situ (CLIS).

5.6.1.2 Carcinoma Ductal in situ (CDIS).

5.6.2 Cáncer de mama invasivo.

5.6.2.1 En estadio clínico I-IIB.

5.6.2.2 Estadio clínico IIIA (T3, N1, M0).

5.6.3 Principios de las pruebas del HER2.

5.6.3.1 Inmunohistoquimica (IHQ).

5.6.3.2 Hibridación fluorescente in situ (FISH).

5.6.3.3 Hibridación cromogénica in situ (CISH).

5.7 Estadificación

5.8 Tratamiento

5.8.1 Cáncer de mama no invasivo.

5.8.1.1 Carcinoma Lobular in situ (CLIS).

5.8.1.2 Carcinoma Ductal in situ (CDIS).

5.8.1.2.1 Tratamiento postquirúrgico de CDIS.

5.8.1.2.2 Vigilancia/seguimiento.

5.8.2 Cáncer de mama invasivo.

5.8.2.1 Tratamiento locorregional de la enfermedad en estadio clínico I, IIA o IIB o T3, N1, M0.

5.8.2.1.1 Tumorectomía con estadificación axilar.

5.8.2.1.2 Mastectomía total con estadificación axilar quirúrgica ± reconstrucción.

5.8.2.2 Tratamiento sistémico adyuvante.

5.8.2.2.1 Receptores hormonales positivos – enfermedad HER2 positiva.

5.8.2.2.2 Receptores hormonales positivos – enfermedad HER2 negativa.

5.8.2.2.3 Receptores hormonales negativos – enfermedad HER2 positiva.

5.8.2.2.4 Receptores hormonales negativos – enfermedad HER2 negativa.

5.8.3 Tratamiento dirigido contra HER2 en cáncer de mama HER2 positivo.

5.8.3.1 Uso de trastuzumab en Cáncer de mama HER2 Positivo.

5.8.3.1.1 Posología

•

6 Metodología

6.1 Diseño metodológico

6.1.2 Tipo de estudio. La presente investigación tiene un enfoque cuantitativo, diseño no experimental de tipo transversal- descriptivo, retrospectivo.

6.1.3 Área de estudio. Hospital de SOLCA Loja

6.1.4 Universo. Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama durante el periodo 2007-2011 atendidas en el Hospital de SOLCA.

6.1.5 Muestra.

6.1.5.1 ***Tamaño de muestra.*** Estará conformada por todas las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, que cumplan con los criterios de inclusión.

6.1.5.2 Tipo de muestreo. Se realizará un muestreo no probabilístico.

6.1.5.2.1 Criterios de inclusión.

- Mujeres mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico positivo del HER2/neu por FISH o IHQ (+++).
- Pacientes que recibieron terapia dirigida contra HER2 (trastuzumab).
- Pacientes que son diagnosticadas en otro núcleo de Solca, posteriormente tratadas en el Hospital de SOLCA Loja, de las cuales se posea datos en su historia clínica sobre diagnóstico y tratamiento contra HER2.

6.1.5.2.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes fallecidas por causa distinta a la enfermedad.
- Pacientes con otra enfermedad neoplásica asociada.
- Pacientes con historia clínica incompleta.

6.1.5.3 Operacionalización de variables.

Variable	Definición	Indicador	Medición
Incidencia	La incidencia es el número de casos nuevos de una enfermedad o evento que aparecen en un intervalo de tiempo	Paciente con cáncer de mama HER2 positivo durante el periodo 2007-2011	Tasas de incidencia, Frecuencias y porcentaje
Sobrevida	Lapso temporal en que tarda un evento en ocurrir, sea éste beneficioso (curación, alta hospitalaria) o perjudicial	Pacientes diagnosticadas de 2007 - 2011 que han sobrevivido 5 años.	Porcentaje de sobrevida

	(muerte, efecto adverso, recaída) o incluso indiferente (cambio de tratamiento) (Salazar Letona et al., 2014).		
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	Frecuencia y porcentaje
Trastuzumab	anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Agencia Europea de Medicamentos, 2010).	Ciclos recibidos	Frecuencia y porcentaje

6.1.5.4 Métodos e instrumentos de recolección de datos.

6.1.5.4.1 Métodos.

Para ejecutar el presente proyecto de investigación, se recolectarán datos de la base de datos de Registro de Tumores del Hospital de SOLCA, mediante la revisión de historias clínicas. Los datos se registrarán en un formulario de recolección de datos y se los trasladará a una base de datos diseñada en el programa estadístico SPSS versión 24.0.

6.1.5.4.2 Instrumentos.

Para la recolección de los datos se utilizará un Formulario de recolección de datos, realizado por el autor en base a las variables del presente proyecto de investigación (sobrevida, estadio del tumor, terapia adyuvante, diagnóstico del HER2/neu), y a los criterios de inclusión y exclusión, y consta de los siguientes parámetros:

- Número de historia clínica que ayudará a identificar a cada paciente.
- Edad del paciente, en el presente proyecto de investigación se trabaja con pacientes que tengan más de 18 años, siendo un criterio de inclusión.
- Año de diagnóstico, el periodo destinado a analizarse en esta investigación son 5 años, tomando como muestra pacientes que fueron tratadas durante: 2007, 2008, 2009, 2010, 2011.
- Estadio del tumor, de acuerdo a la clasificación TNM del AJCC, tenemos cuatro estadios: I, II, III, IV.
- Manejo, de acuerdo al estadio en que se encuentran las pacientes reciben distintos tratamientos, entre los que tenemos: quirúrgico, quimioterapia, radioterapia, paliativo.
- Diagnóstico del HER2/neu, que se lo puede realizar mediante Inmunohistoquímica con la que si se obtienen 2+ debe confirmarse por Hibridacion Fluorescente In Situ.
- Tratamiento con trastuzumab y numero de ciclos recibidos.
- Se valora además si la paciente ha sobrevivido luego del último año de seguimiento clínico de haber recibido su tratamiento.
- Fecha de último contacto.
- Fuente de último contacto.

6.1.5.5 Procedimiento.

- Revisión bibliográfica y elaboración del proyecto.
- Solicitar aprobación del proyecto.
- Coordinación con director del Hospital de SOLCA para solicitar autorización para revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo y de esta forma identificar a aquellas que sobrevivieron.

- Recolección de datos de historias clínicas en el Formulario de recolección de datos elaborado por el autor en base a las variables del presente proyecto de investigación (sobrevida, estadio del tumor, terapia adyuvante, diagnóstico del HER2/neu), y a los criterios de inclusión y exclusión, el mismo que se denomina: Instrumento de recolección de datos de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas en el hospital de SOLCA Loja durante 2007-2011.

- Trasladar los datos obtenidos a una base de datos realizada en el programa estadístico SPSS versión 24.0.

6.1.5.6 Plan de tabulación y análisis.

- Análisis del formulario de recolección de datos, y evaluar si cumple con los criterios de inclusión y exclusión.

- Revisión de los datos, examinar en forma crítica cada uno de los formularios con la finalidad de hacer las correcciones necesarias y facilitar así la exactitud y calidad de los datos.

- Codificación de datos, se codificará los datos en la etapa de recolección transformando los datos en códigos numéricos, de acuerdo a la respuesta esperada en cada variable.

- Clasificación de los datos, según codificación y valoración de cada variable identificada en el estudio.

- Procesamiento de los datos. Para ello se utilizará el programa estadístico SPSS versión 24.0, con el fin de facilitar el análisis requerido.

- Los resultados se expresarán en porcentaje como medida de resumen, y se realizará el análisis de supervivencia a través de la estimación de curvas de supervivencia, según el método de Kaplan-Meier.

- Verificación o convalidación.

- Realizar las conclusiones respectivas de acuerdo a los resultados obtenidos.

6.2 Recursos

6.2.2 Recursos humanos.

- Población: pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER 2 positivo.

- Autoridades del hospital de SOLCA Loja.

- Autoridades de la universidad que aprueben el proyecto.

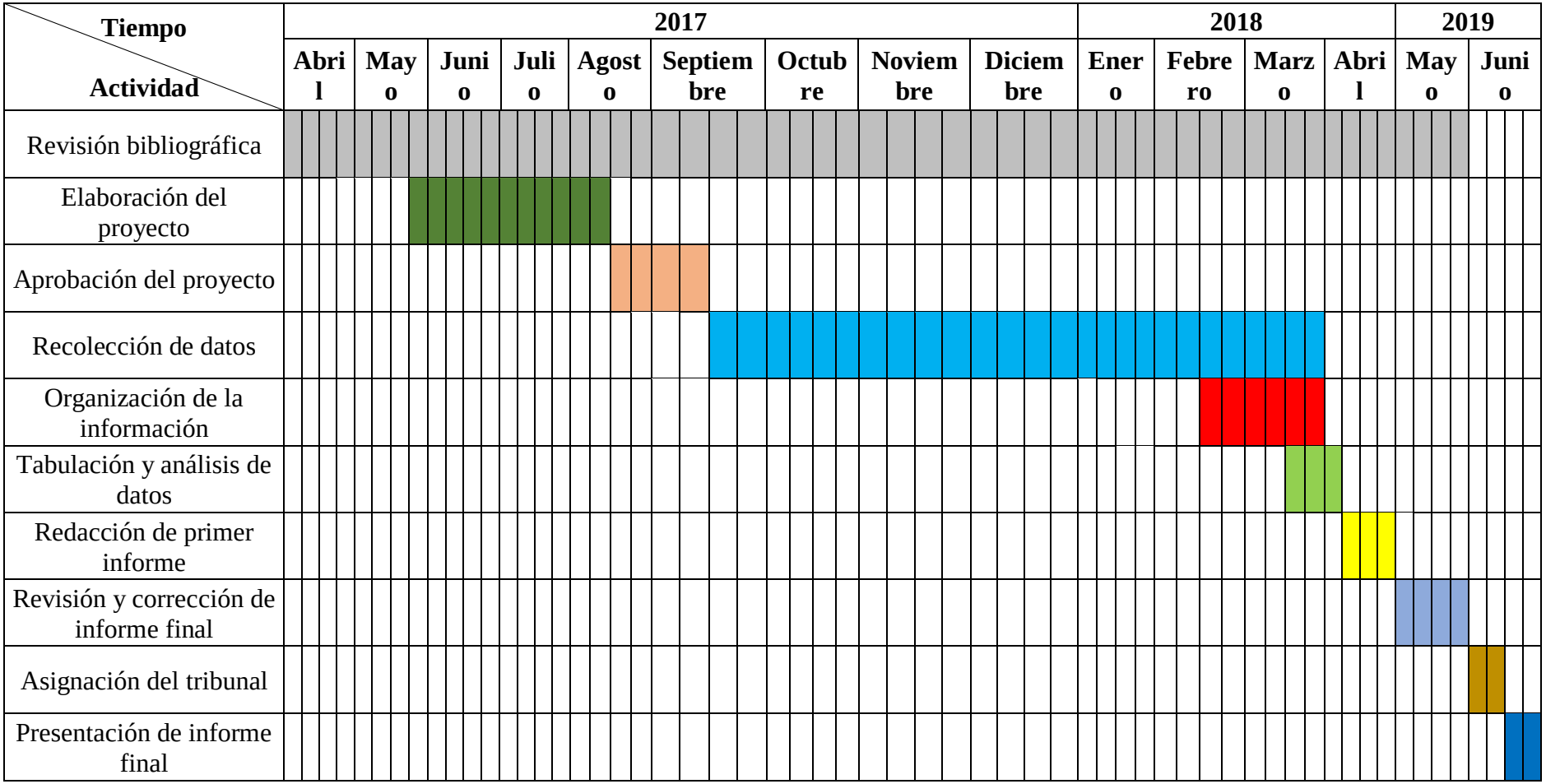
- Tesista: Macas Cabrera Brayan Edison.

- Director de tesis: Dr. Raúl Pineda.

6.2.3 Recursos materiales.

Equipos, suministros, reactivos e instalaciones	**Disponibilidad**
EQUIPOS: - Computadora - Programa estadístico SPSS versión 24.0	Tesista Hospital o casa de salud
SUMINISTROS: - Historias clínicas	- Casas de salud
INSTALACIONES: - Servicio de estadística para revisión de historias clínicas - Registro de Tumores SOLCA	- Hospital - Pacientes

7 Cronograma



8 Presupuesto

CONCEPTO	Cantidad	Costo unitario	Costo Total (USD)
VIAJES TÉCNICOS			
Pasajes	100	2,00	200,00
CAPACITACION			
Cursos	3	20,00	60,00
MATERIALES Y SUMINISTROS			
Hojas papel blanco formato A4	1000	0,10	100,00
Lápices	10	0,50	5,00
Esferos: rojo, azul y negro	10	1,00	10,00
Sobres manila	10	1,00	10,00
RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS Y SOFTWARE			
Libros	10	15,00	150,00
Revistas	25	5,00	75,00
Artículos	20	10,00	200,00
Software SPSS	1	500,00	500,00
EQUIPOS			
Computadora	1	600,00	600,00
Impresora	1	200,00	200,00
SUBCONTRATOS Y SERVICIOS VARIOS			
Asesoría especializada	20	10,00	200,00
Total, USD ($)			***2310,00***