



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA

TÍTULO DE MÉDICO

Supervivencia global, libre de progresión y libre de recaída en pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER-2 tratadas con trastuzumab durante el periodo 2009-2011 en el Hospital Oncológico Solca de Loja.

TRABAJO DE TITULACIÓN

AUTOR: Chamba Morales, Geanella Noelya.

DIRECTOR: Aldaz Roldan, Pablo Renato, Dr.

LOJA – ECUADOR

2019

APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Doctor.

Pablo Renato Aldaz.

DOCENTE DE LA TITULACIÓN DE MEDICINA

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación “Supervivencia global, libre de progresión y libre de recaída en pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER-2 tratadas con trastuzumab durante el periodo 2009-2011 en el Hospital Oncológico Solca de Loja” realizado por Geanella Noelya Chamba Morales, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, septiembre del 2019

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

“Yo, Geanella Noelya Chamba Morales, declaro ser autor del presente trabajo de titulación “Supervivencia global, libre de progresión y libre de recaída en pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER-2 tratadas con trastuzumab durante el periodo 2009-2011 en el Hospital Oncológico Solca de Loja”, de la Titulación de Médico, siendo Pablo Renato Aldaz director del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además, certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado o trabajos de titulación que se realicen con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

Autor: Geanella Noelya Chamba Morales

Cédula: 1104689110

DEDICATORIA

A mis padres, Karina y Fausto.

A mis hermanos, Sebastián, Samuel y Albert.

-con amor, Geanella.

AGRADECIMIENTO

A mis abuelos paternos, han sido una gran motivación, pues su labor en el campo ha dado frutos, este título también es su esfuerzo representado 40 años después.

A mis abuelos maternos, por ser parte de mi desarrollo como nieta, hija y profesional, gracias por brindarme su amor por tantos años.

Al doctor Pablo Aldaz, gracias por permitirme descubrir el mundo de la investigación, por su tiempo y guía constante.

-Geanella

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CARÁTULA	i
APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	ii
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE DE CONTENIDOS	vi
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO I	5
1.1 Definición	6
1.1.1 Cáncer de mama.	6
1.1.2 Supervivencia global.	6
1.1.3 Supervivencia libre de progresión.	6
1.1.4 Supervivencia libre de recaída.	6
1.2 Epidemiología	6
1.3 Proceso patológico y tratamiento general del cáncer	7
1.3.1 Fisiopatología.	7
1.3.2 Bases del tratamiento.	8
1.4 Características específicas del cáncer de mama	8
1.4.1 Factores pronósticos y predictivos.	8
1.4.2 Clínica: signos y síntomas.	9
1.5 Los hallazgos de imagen	10
1.6 Histología	11
1.6.1 El carcinoma ductal infiltrante.	11
1.6.2 Carcinoma lobular infiltrante.	12
1.6.3 Mezcla de carcinoma ductal / lobular.	12
1.7 Subtipos Moleculares	12
1.7.1 Subtipos luminales.	12
1.7.2 HER2-enriquecido.	12
1.7.3 Subtipos basales.	12
1.8 HER 2: Biología	12
1.9 Terapia orientada a HER2	14
1.9.1 Anticuerpos monoclonales.	14
CAPÍTULO II	2
2.1 Objetivos	3

2.1.1	Objetivo general.	3
2.1.2	Objetivos específicos.	3
2.2	Metodología	4
2.2.1	Tipo de estudio.	4
2.2.2	Universo.	4
2.2.3	Muestra.	4
2.2.4	Operacionalización de variables.	5
2.2.5	Métodos e instrumentos de recolección de datos.	7
2.2.6	Procedimiento.	7
2.2.7	Plan de tabulación y análisis.	7
CAPÍTULO III		9
3.1	RESULTADOS	10
3.1.1	Resultado 1. Caracterización por edad	10
3.1.2	Resultado 2. Distribución de pacientes según su estadio clínico.	11
3.1.3	Resultado 3. Distribución de pacientes según su diagnóstico histológico.	12
3.1.4	Resultado 4. Supervivencia global a 5 años por estadios clínicos.	14
3.1.5	Resultado 5. Supervivencia libre de progresión a 5 años.	15
3.2	Discusión	16
4	CONCLUSIONES	20
5	RECOMENDACIONES	21
BIBLIOGRAFÍA		22
6	ANEXOS	28
6.1	Anexo 1. Algoritmo de tratamiento para los pacientes con mamografías anormales	29
6.2	Anexo 2. Resultados de supervivencia global estudio NOAH	2
6.3	Anexo 3. Ficha de recolección de datos	3
6.4	Anexo 4. Oficios institucionales	4

RESUMEN

El objetivo general del presente trabajo fue determinar el porcentaje de supervivencia global (SG), libre de progresión (SLP) y libre de recaída (SLR) en pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER 2 neu en tratamiento con trastuzumab en el Hospital Oncológico Solca de Loja; para ello se procedió a buscar en la base de datos correspondientes a los años 2009-2011. Los resultados obtenidos son los siguientes: SG en EC 0 – I es del 100%, disminuyendo progresivamente en EC II llegando al 90%, EC III del 67%, en el EC IV la SG es del 0% a 5 años, con una supervivencia máxima de 2 años con trastuzumab. La SLP en EC 0-I fue del 100%, EC II del 0% con una máxima de 4.7 años; en el EC III es del 10%; el EC IV es del 0% con una SLP máxima de 1.4 meses. Respecto a la SLR, ninguna paciente presentó dicha variante porque todas recibieron radioterapia adyuvante al tratamiento biológico de trastuzumab, evidenciándose una recaída del 0%.

Palabras clave: HER/2 neu, trastuzumab, SG, SLP, SLR.

ABSTRACT

The general objective of this study was to determine the percentage of overall survival (OS), progression-free (SPL) and relapse-free (SLR) in patients with HER 2 neu overexpressive breast cancer treated with trastuzumab at the Hospital Oncológico Solca from Loja; To do this, we proceeded to search the database for the years 2009-2011. The results obtained are as follows: SG in EC 0 - I is 100%, progressively decreasing in EC II reaching 90%, EC III of 67%, in EC IV the SG is 0% at 5 years, with a maximum 2-year survival with trastuzumab. The SLP in EC 0-I was 100%, EC 2 0% with a maximum of 4.7 years; in the EC III it is 10%; EC IV is 0% with a maximum SLP of 1.4 months. Regarding SLR, none of the patients presented this variant because all received adjuvant radiotherapy to the biological treatment of trastuzumab, evidencing a relapse of 0%.

Key words: HER / 2 neu, trastuzumab, OS, PFS, RFS.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una alteración del crecimiento y reproducción de las células, suele penetrar el tejido adyacente y puede provocar metástasis en el organismo (“OMS | Cáncer,” 2017). Según los datos publicados en GLOBOCAN 2012 el cáncer que más aqueja a las mujeres a nivel mundial es el cáncer de mama, con una incidencia del 25% y mortalidad de 14.7 %. En América del Norte la incidencia del cáncer de mama es de 29.6% y mortalidad de 14.9%; en América del Sur la incidencia es de 14.3% y mortalidad de 7.4%; en Ecuador la incidencia es de 18.6% y mortalidad de 10.3%.

Datos reportados en el anuario de nacimiento y defunciones del año 2016 por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) manifiesta que existieron 67 506 defunciones, de las cuales se registraron 6 513 muertes a causa de enfermedades isquémicas del corazón, convirtiéndose en la principal causa de mortalidad general con un porcentaje de 9,65%. Diabetes Mellitus, es la segunda causa de muerte con un porcentaje de 7,27%. En la clasificación de las principales causas de mortalidad femenina de un total de 30 601 casos, la principal causa de mortalidad recae sobre las enfermedades isquémicas del corazón con un total de 2 766 muertes alcanzando un porcentaje de 9,04%. En el mismo año, la neoplasia maligna de mama con un total de 638 defunciones se registra como la décima segunda causa de muerte con un porcentaje de 2,8% (INEC, 2016).

La ciudad de Loja posee una tasa de incidencia de 32 x 100 000 habitantes siendo la tercera ciudad con mayor número de casos nuevos en el periodo 2006-2010, datos publicados en el registro nacional de tumores por su adscrito Solca Núcleo de Quito. El tipo de cáncer invasivo más predominante es el adenocarcinoma ductal, manifestándose en un 76 por ciento y el tratamiento irá de acuerdo con las características individuales de cada paciente como estadio clínico o características patológicas del tumor (Cueva & Yépez, 2014).

El cáncer de mama sigue siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial; aunque desde los últimos años su mortalidad ha disminuido debido a técnicas de detección precoz, como la mamografía, sigue siendo un tema de constantes interrogativas terapéuticas para mejorar la supervivencia global y libre de progresión de las pacientes. Existen diferentes criterios sobre el tratamiento adecuado; el cual se basa, entre otros, en su expresión genética y cambios moleculares del tumor, sin dejar atrás su estaficación según la clasificación TNM (tumor primario, ganglios regionales y metástasis) (“OMS | Cáncer,” 2017).

En base de la expresión genética del cáncer de mama existen 5 subtipos, entre ellos y el analizado en este trabajo es HER2 amplificado (receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano), el cual produce proteínas que regulan el crecimiento y división celular, cuando este presenta alteraciones, por lógica produce dos modificaciones: amplificación o sobreexpresión del gen, provocando una división incontrolable de células mamarias. En base a este anunciado se dirige el tratamiento para evitar la proliferación maligna, utilizando los anticuerpos monoclonales “TRASTUZUMAB” (Ferretti, Felici, Papaldo, Fabi, & Cognetti, 2007).

Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la actividad de HER2, es el único anticuerpo anti-HER2 que está aprobado para la terapia adyuvante en pacientes que tienen una enfermedad HER2 positiva ya sea en combinación con quimioterapia o como agente único después de la quimioterapia. El trastuzumab adyuvante mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, en comparación con la quimioterapia o la observación sola. El trastuzumab neoadyuvante y la quimioterapia aumentaron significativamente las tasas de respuesta patológica completa hasta el 65%. Además de la eficacia demostrada, una baja incidencia de disfunción cardíaca sugiere que el trastuzumab neoadyuvante es eficaz y bien tolerado por las pacientes (Chang, 2010).

El receptor HER 2 neu ha despertado interés científico por su peculiar comportamiento, fomentando la proliferación celular maligna, por tanto, varios estudios se han realizado para validar un tratamiento biológico (trastuzumab) eficaz que permita detener la expresión de tales receptores, entre ellos tenemos a CLEOPATRA, NOAH, NeoShere, THYPHANE, MARIANNE, etc. En Ecuador no se cuenta con estudios o investigaciones que justifiquen el uso de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER2, mucho menos en la provincia de Loja, motivo por el cual, nace la necesidad de realizar una investigación para demostrar cual es la supervivencia global, libre de progresión y libre de recaída en pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER-2 tratadas con trastuzumab durante el periodo 2009-2011 en el Hospital Oncológico Solca de Loja.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 Definición

1.1.1 Cáncer de mama.

El cáncer de mama (adenocarcinoma) es una neoplasia maligna en donde la reproducción desordenada de células de la glándula mamaria forma 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. Los carcinomas de mama suponen más de 90% de los tumores malignos (Martinez, 2007).

1.1.2 Supervivencia global.

Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente (NIH, 2016).

1.1.3 Supervivencia libre de progresión.

El tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que el cáncer no crece ni se disemina aún más (ASCO, 2016).

1.1.4 Supervivencia libre de recaída.

Es el período que transcurre después de terminar un tratamiento durante el cual el paciente sobrevive sin signos o síntomas de la enfermedad local, regional o distante de cáncer (ASCO, 2016).

1.2 Epidemiología

El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que forman parte de los conductos o lobulillos de la mama, es el cáncer con mayor prevalencia en la población femenina (GLOBOCAN, 2012). A nivel mundial el cáncer de mama tiene una incidencia del 25% y mortalidad de 14.7 %. En América del Norte la incidencia del cáncer de mama es de 29.6% y mortalidad de 14.9%; en América del Sur la incidencia es de 14.3% y mortalidad de 7.4%; en Ecuador la incidencia es de 18.6% y mortalidad de 10.3% (Course, 2012).

En América del Norte, Australia, Nueva Zelanda, y en Europa occidental/septentrional las tasas de incidencia son más altas, y en Asia y África son bajas; diferencias relacionadas con cambios en la sociedad como resultado del progreso industrial, como por ejemplo: incremento de la ingesta de grasas, el peso corporal, la edad de la menarquia, y/o la lactancia, y los patrones reproductivos tales como un menor número de embarazos y edad avanzada al primer parto (Siegel, Miller, & Jemal, 2017).

En los datos reportados en el anuario de nacimiento y defunciones del año 2016 por INEC demuestran que la neoplasia maligna de mama es la décima segunda causa de muerte en

Ecuador con un porcentaje de 2,8 por ciento (INEC, 2016). Las urbes con mayor número de casos nuevos en Ecuador son Quito (35 x 100 000) y Guayaquil (34 x 100 000). La ciudad de Loja posee una tasa de incidencia de 32 x 100 000 siendo la tercera ciudad con mayor número de casos nuevos en el periodo 2006-2010, datos publicados en el registro nacional de tumores por su adscrito Solca Núcleo de Quito. (Cueva & Yépez, 2014).

1.3 Proceso patológico y tratamiento general del cáncer

1.3.1 Fisiopatología.

El ciclo normal de cada célula va desde su formación hasta su muerte que se produce cuando ya han cumplido su función o envejecen. En el cáncer, el ciclo vital de cada célula se altera, produciendo una proliferación anormal y descontrolada de las mismas. Generalmente estas alteraciones se producen debido a un trastorno en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de cada célula, esta agresión puede ubicarse en los elementos que controlan la síntesis, división o en aquellos que controlan la defunción celular o apoptosis, en fin, en aquellas que verifican la correcta función de cada organismo. Nuevas investigaciones han relacionado a genes específicos a esta patología: oncogenes y genes supresores de tumores, en si su mecanismo es el mismo, crecimiento celular fuera de control ("National Cancer Institute," 2015).

Existen diferentes modificaciones celulares, entre ellas la displasia y metaplasia, en la primera la célula pierde sus características específicas convirtiéndola en una célula inmadura capaz de reproducirse incontroladamente; la segunda es la transformación citológica de un epitelio maduro en otro, por lo general reversible; cualquiera de las dos variaciones puede llevar a una potencial malignidad, muchas de las cuales rompen los límites de un órgano invadiendo a tejidos vecinos, convirtiéndose en una metástasis. Por lo tanto, la proliferación maligna celular puede diseminarse por todo el organismo, causando verdaderos problemas de salud y de calidad de vida ("National Cancer Institute," 2015).

Al ser una patología muy agresiva, se ha intentado impedir su desarrollo, en su comienzo la única técnica disponible era la excéresis del tumor, pero esto no mejoraba la condición del paciente debido a que volvía a presentarse, Celsus mencionaba "Después de la cirugía, aun cuando se formaba una escara, la lesión volvía a reaparecer". No fue hasta el siglo XIX y principios del XX cuando se mejoraron las técnicas quirúrgicas y comenzó otra era del tratamiento, el primero fue la terapia hormonal, la cual consiste en un bloqueo hormonal para impedir el crecimiento de la malignidad. Luego la radioterapia, esta técnica fue desarrollada después de 1897 cuando se descubrieron los rayos X, este método se utiliza tanto para el diagnóstico y terapia (Sudhakar, 2009).

1.3.2 Bases del tratamiento.

La quimioterapia fue un descubrimiento accidental cuyo estudio se basó en mostaza de nitrógeno. Este agente sirvió de modelo para una larga serie de agentes similares, pero más eficaces (llamados agentes alquilantes) que mataban células cancerosas de rápido crecimiento al dañar su ADN. Una mejor comprensión de la biología de las células cancerosas ha llevado al desarrollo de agentes biológicos que imitan algunas de las señales naturales que el cuerpo utiliza para controlar el crecimiento celular. Los ensayos clínicos han demostrado que este tratamiento contra el cáncer, llamado terapia de modificador de la respuesta biológica (BRM), terapia biológica, bioterapia o inmunoterapia, es eficaz para muchos tipos de cáncer. Utilizando tecnología que se desarrolló por primera vez durante la década de 1970, los científicos pueden producir en masa anticuerpos monoclonales que están específicamente dirigidos a los componentes químicos de las células cancerosas. Refinamientos a estos métodos, utilizando tecnología de ADN recombinante, han mejorado la eficacia y disminuyeron los efectos secundarios de estos tratamientos. Los primeros anticuerpos monoclonales terapéuticos, rituximab (Rituxan) y trastuzumab (Herceptin) fueron aprobados a finales de 1990 para tratar el linfoma y el cáncer de mama, respectivamente. Los anticuerpos monoclonales ahora se utilizan rutinariamente para tratar ciertos cánceres, y muchos más están siendo estudiados (Sudhakar, 2009).

1.4 Características específicas del cáncer de mama

1.4.1 Factores pronósticos y predictivos.

La aplicación generalizada de la terapia sistémica adyuvante ha reducido la mortalidad del cáncer de mama en el mundo occidental (Peto et al., 2012). Desafortunadamente, muchos pacientes no son tratados de forma adecuada, algunos son sobretratados (cuando ellos se han curado únicamente con terapia local) y otros infratratados (por ejemplo, no se tratan en el entorno adyuvante o tratados con fármacos que en última instancia no son activos). Sería de gran valor contar con factores pronósticos fiables que podrían ayudar a seleccionar aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia. Además, los factores predictivos clínicamente aplicables ayudarían en la personalización de la terapia adyuvante mediante la identificación de terapias más adecuadas con mejor beneficio para los pacientes seleccionados, ahorrando la exposición innecesaria a terapias potencialmente tóxicas y caras (Foukakis & Bergh, 2017). Por definición, un factor pronóstico es capaz de proporcionar información sobre el resultado clínico en el momento del diagnóstico, independientemente de la terapia. Tales marcadores son generalmente indicadores de crecimiento, invasión, y el potencial metastásico. Por el contrario, un factor predictor es capaz de proporcionar información sobre la probabilidad de respuesta a una modalidad terapéutica dada. Tales marcadores son o bien dentro de la meta del tratamiento moduladores o epifenómenos relacionados con la expresión y / o función de

la diana. A pesar de que se pueden clasificar por separado, varios factores en el cáncer de mama son ambos pronóstico y predictivo (por ejemplo, la presencia de la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico receptor humano 2 [HER2]) (Foukakis & Bergh, 2017).

Entre los factores de mal pronóstico para cáncer de mama, tenemos:

- Edad avanzada.
- Menstruación a temprana edad (antes de los 12 años).
- Edad avanzada al momento del primer parto (34 años) o nuligesta.
- Antecedente personal de cáncer de mama.
- Madre o hermana(s) con cáncer de mama.
- Tratamiento con radioterapia dirigida a la mama 10 a 15 años previos al diagnóstico de cáncer de mama.
- Densidad mamaria aumentada en una mastografía.
- Terapia de reemplazo hormonal.
- Consumir bebidas alcohólicas.
- Ser de etnicidad blanca
- Marcadores de tejidos, incluyendo la expresión de receptores de hormonas y / o receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) sobreexpresión
- Alteraciones genéticas (BRCA 1 y BRCA 2 en cáncer Hereditario de mama/ovario, PTEN en el síndrome de Cowden, P 53 en el síndrome de Li-Fraumeni, STK11 en el síndrome de Peutz-Jeghers, CDH1 en el síndrome de cáncer gástrico difuso Hereditario) (Martinez, 2007).

1.4.2 Clínica: signos y síntomas.

La mayoría de los pacientes acuden al médico debido a una mamografía con resultados alterados, un considerable número de pacientes (15 por ciento) son diagnosticadas con cáncer de mama debido a la presencia de una masa que no es detectada en la mamografía (enfermedad mamografía oculta), y otro 30 por ciento presente con una masa de mama en el intervalo entre mamografías (cánceres de intervalo) (L. J. Esserman et al., 2011).

1.4.2.1 Masa en la mama.

Las particularidades de una lesión maligna comprenden: una masa dura, fija a planos profundos, solitaria, con bordes irregulares. Cabe recalcar que estas características no pueden discriminar de forma confiable una lesión benigna de una maligna (L. J. Esserman et al., 2011).

1.4.2.2 *Enfermedad localmente avanzada.*

El carcinoma inflamatorio es una entidad clínico-patológica caracterizada por eritema difuso y edema (peau d 'orange) que afecta aproximadamente a un tercio o más de la piel del seno. Los cambios en la piel pueden deberse a un linfedema causado por embolia tumoral dentro de los vasos linfáticos dérmicos (Dawood et al., 2011).

1.4.2.3 *Metástasis.*

Los síntomas del cáncer de mama metastásico dependen de los órganos implicados, los sitios más comunes de participación son el hueso (por ejemplo, dolor de espalda o la pierna), hígado (dolor abdominal, náuseas, ictericia), y los pulmones (por ejemplo, falta de aliento o la tos) (L. J. Esserman et al., 2011).

1.5 **Los hallazgos de imagen**

La mamografía tiene una sensibilidad y especificidad 90%. En ella se pueden visualizar masas, áreas de distorsión arquitectónica, calcificaciones sospechosas (Imagen 1) (cálculos presentes en 85-90% de DCIS). La mamografía poslumpectomía se debe realizar rutinariamente para descartar microcalcificaciones residuales si la presentación mamográfica se asocia con calcificaciones de apariencia maligna (tanto para enfermedad invasiva como in situ).

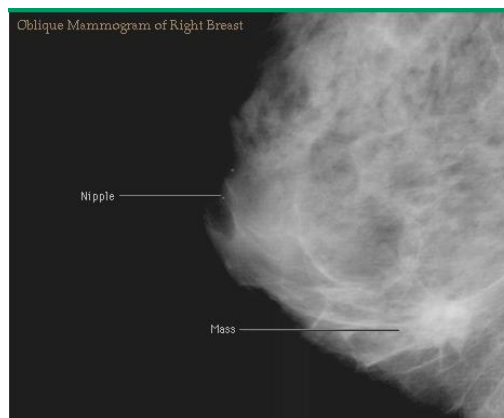


Gráfico 1. Mamografía anormal que muestra una masa causada por el cáncer de mama.

Fuente: UpToDate

Elaboración: UpToDate

El ultrasonido de seno a menudo se utiliza para distinguir una benigna frente lesión maligna. Características ecográficas de malignidad incluyen la presencia de espiculación, hipoecogenicidad, microlobulación, calcificaciones internas, sombreado, una lesión más alta que ancha, y los márgenes angulares (gráfico 2) (Aibar et al., 2011).

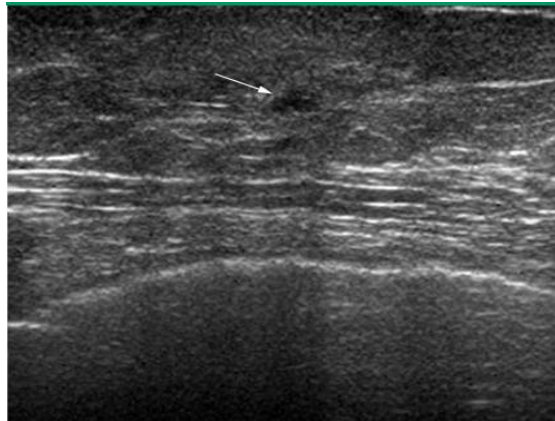


Gráfico 2. La ecografía de mama izquierda muestra un nódulo hipoecoico.
Fuente: UpToDate
Elaboración: UpToDate

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una herramienta que permite evaluar a las pacientes con un riesgo elevado de cáncer de mama (Laura Esserman & Joe, 2017). Las características de RMN de cáncer de mama incluyen márgenes irregulares o espiculadas, lesión interna heterogénea, y septos internos (gráfico 3) (Herrero, 2010).

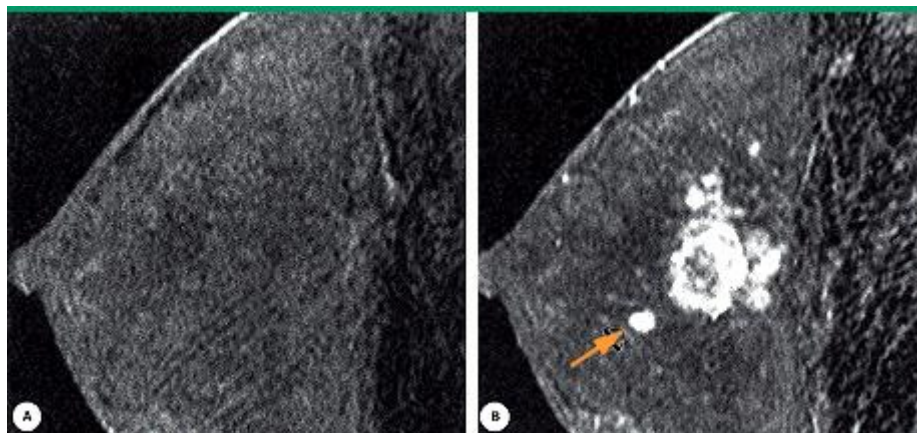


Gráfico 3. Imagen de resonancia magnética puesta en escena de pecho (MRI) para el carcinoma invasivo mal evaluado en la mamografía. Imagen (A) Precontrast 3-D FSPGR RM con supresión de grasa. (B) Poscontraste MRI delinea la extensión del carcinoma. La ecografía de mama izquierda muestra un nódulo hipoecoico.
Fuente: UpToDate
Elaboración: UpToDate

1.6 Histología

1.6.1 El carcinoma ductal infiltrante.

Es el tipo más común de cáncer de mama (85% de los casos invasivos) se subdivide adicionalmente como bien diferenciado (grado 1), moderadamente diferenciado (grado 2) o escasamente diferenciado (grado 3) según los niveles de pleomorfismo nuclear, formación glandular / túbulo e índice mitótico (Lester et al., 2009).

1.6.2 Carcinoma lobular infiltrante.

El carcinoma infiltrante lobular comprende aproximadamente el 8 por ciento de los cánceres de mama invasivos. Tiene un pronóstico similar al del carcinoma ductal, asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama bilateral y multifocal (Hansen & Roach, 2010)

1.6.3 Mezcla de carcinoma ductal / lobular.

Un aspecto histológico mixto que comprende el 7 por ciento de los cánceres de mama invasivos. (Bleiweiss, 2017).

1.7 Subtipos Moleculares

1.7.1 Subtipos luminales.

Luminal A y B se distinguen en gran medida por la expresión de dos procesos biológicos principales: las vías relacionadas con la proliferación / ciclo celular y la luminal / hormonal. En comparación con los tumores Luminal A, los tumores Luminal B tienen mayor expresión de proliferación / genes o proteínas relacionadas con el ciclo celular (p. Ej. MKI67 y AURKA) y una menor expresión de varios genes o proteínas relacionadas con la luz, como el receptor de progesterona (PR) [32] y FOXA1, pero no el receptor de estrógeno. Además, muestran la amplificación / sobreexpresión de HER2 (Prat et al., 2013).

1.7.2 HER2-enriquecido.

HER2 codifica un receptor de tirosina quinasa transmembrana que se une a sus señales extracelulares e inicia una cascada de señalización que media la proliferación y supervivencia celular. Alrededor del 12% al 20% del cáncer de mama invasivo sobreexpresa la proteína HER2 y / o tienen la amplificación del gen HER2, lo que resulta en un crecimiento tumoral agresivo y un resultado clínico pobre. Su expresión también es indicativa de una respuesta potencial a la terapia anti-HER2 (Wolff et al., 2013).

1.7.3 Subtipos basales.

Una gran parte de estos tumores son cáncer de mama triple negativo, ya que son el estrógeno (ER), de progesterona (PR), y HER2 negativo (Bleiweiss, 2017).

1.8 HER 2: Biología

La vía HER2 se ha descrito como una red biológica compleja compuesta de tres capas, una capa de entrada de receptores de membrana y sus ligandos para activar la señal desde el exterior de la célula, una capa de procesamiento de proteínas quinasas que transmite la señal al núcleo, y una capa de salida de factores de transcripción que regulan los genes que afectan varias funciones celulares (Imagen 4). A su vez, se han definido y se están definiendo genes y productos génicos que regulan la actividad de la vía. La capa de entrada está compuesta de

4 receptores de membrana / tirosina quinasas (TKs) (HER1-4) y sus muchos ligandos (al menos 11). En el cáncer de mama, HER2 es el receptor TK dominante, amplificándose en el 20% de los casos. Después de la unión del ligando a sus dominios extracelulares, las proteínas HER sufren dimerización y transfosforilación de sus propiedades intracelulares. Los dominios HER2 no tienen un ligando y se basan en heterodimerización con otro miembro de la familia o homodimerización con sí mismos cuando se expresan a niveles muy altos para ser activados. Estos residuos de tirosina fosforilados están acoplados con numerosas moléculas de señalización intracelular que conducen a la activación de las vías secundarias del segundo mensajero e interconexión con otras vías de señalización de la membrana (Mitri, Constantine, & O 'regan, 2012).

Factores de transcripción activados por ellos regulan muchos genes implicados en la proliferación celular, la supervivencia, la diferenciación, la angiogénesis, la invasión y la metástasis. HER2 tiene la actividad de quinasa catalítica más fuerte y los heterodímeros que contienen HER2 tienen la actividad de señalización más fuerte. HER2 posee una conformación abierta exponiendo sus dominios y haciendo dimerización de elección entre los miembros de la familia. HER3 es activado por ligando (Heregulina) pero carece de actividad de conocimientos tradicionales y, al igual que HER2, debe asociarse con otro miembro de la familia para ser activado. Sin embargo, tiene varios sitios de acoplamiento para PI3K y cuando heterodimiza con HER2 es el estimulador más potente de anti-apoptosis PI3K / AKT. HER2 también puede ser activado por los complejos receptores de otras membranas como el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I (Gutierrez & Schiff, 2011).

Incluso el estrógeno, trabajando a través de la actividad no genómica fuera del núcleo se ha demostrado que activan la señalización HER2. Una forma aberrante de HER2 que carece del dominio extracelular, llamado p95, se encuentra en algunos cánceres de mama. El P95 es constitutivamente activo puesto que el dominio externo de estos receptores actúa como inhibidor hasta que están unidos por un ligando. P95 puede causar resistencia a Trastuzumab, un anticuerpo que trabaja por la unión a un dominio en el dominio externo de HER2 (Gutierrez & Schiff, 2011).

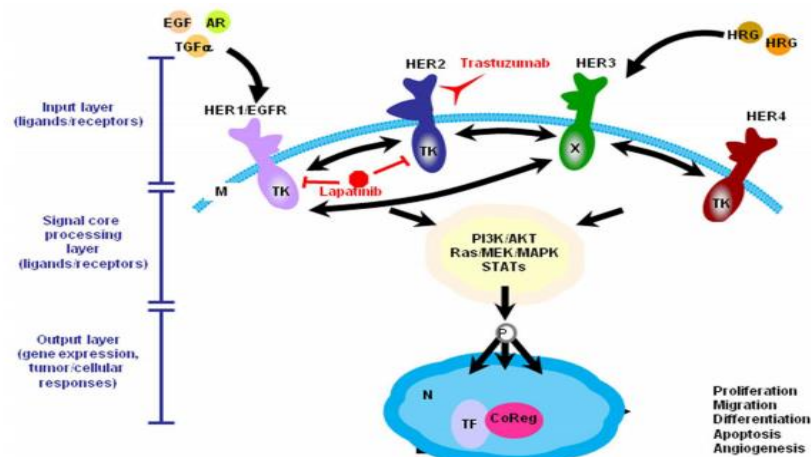


Gráfico 4. La red de señalización de HER y la terapia orientada a HER2 en el cáncer de mama.

Fuente: PubMed

Elaboración: Gutierrez & Schiff

1.9 Terapia orientada a HER2

1.9.1 Anticuerpos monoclonales.

1.9.1.1 *Trastuzumab.*

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal (MAB) anti-HER2 recombinante humano que se produce mediante una línea celular de ovario de hámster chino (OHC), obtenida mediante ingeniería genética. Para insertar la secuencia codificadora del ADN de trastuzumab en células OHC se utilizan técnicas recombinantes estandarizadas. Las células OHC secretan trastuzumab en el medio de cultivo y se producen a gran escala para uso comercial, en un medio nutriente que contiene el antibiótico gentamicina. El anticuerpo es sometido a un proceso de purificación extensiva del medio de cultivo de células OHC utilizando métodos cromatográficos y de filtración. El antibiótico no es detectable en el producto final (Carretero, 2006).

1.9.1.2 *Mecanismo de acción.*

Los datos sugieren que los mecanismos principales de trastuzumab son:

- Antagonismo de las propiedades constitutivas de señalización del crecimiento de la red de HER2.
- Aceleración de la internalización y la degradación de los receptores de la proteína HER2.
- Reclutamiento de células inmunes para atacar y erradicar las células tumorales diana, mediante citotoxicidad mediada por células dependientes del anticuerpo.
- Regulación a la baja del factor de crecimiento endotelial vascular y otros factores angiogénicos.

El mecanismo mediante el cual un anticuerpo monoclonal (MAB) anti-HER2 inducen la regulación a la baja de HER2 en la superficie celular no está claro, aunque parece que está implicada la autofosforilación de tirosina. Otros posibles mecanismos pueden estar relacionados con una actividad antiangiogénica, que supone la regulación a la baja del factor de crecimiento endotelial vascular y otros factores angiogénicos. Se sabe que la angiogénesis es una función de supervivencia crítica para los tumores sólidos y el factor de crecimiento endotelial vascular es un mediador importante de la angiogénesis tumoral. Asimismo, se ha demostrado que el tratamiento con MAB anti-HER2 de células tumorales HER2 positivo disminuye la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (Carretero, 2006).

1.9.1.3 Indicaciones y uso.

- Trastuzumab como elemento único es prescrito para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama invasivo que sobreexpresan la proteína HER2.
- Trastuzumab en combinación con taxanos para los pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad avanzada o invasiva.
- Trastuzumab sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de la proteína HER2 (FDA, 2009).
- La adición de pertuzumab a la combinación de trastuzumab y docetaxel en el tratamiento de primera línea de las pacientes con cáncer de mama metastásico mejora significativamente la supervivencia libre de progresión, supervivencia global y la tasa de respuesta sin aumentar los efectos tóxicos cardiacos, como lo demostró el estudio CLEOPATRA (Miles et al., 2013).

CAPÍTULO II
DISEÑO METOLÓGICO

2.1 Objetivos

2.1.1 Objetivo general.

- Determinar el porcentaje de supervivencia global, libre de progresión y libre de recaída en pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER/2, mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes que se encontraron en tratamiento con trastuzumab en el Hospital Oncológico Núcleo de Loja durante el periodo 2009-2011.

2.1.2 Objetivos específicos.

- Determinar la supervivencia global a 5 años en pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER-2 tratadas con trastuzumab en el periodo 2009-2011/Hospital Solca Núcleo de Loja.
- Identificar la supervivencia libre de progresión a 5 años en pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER-2 tratadas con trastuzumab en el periodo 2009-2011/ Hospital Solca Núcleo de Loja.
- Comprobar la supervivencia libre de recaída a 5 años en pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER-2 tratadas con trastuzumab en el periodo 2009-2011/ Hospital Solca Núcleo de Loja.

2.2 Metodología

2.2.1 Tipo de estudio.

Descriptivo, cuantitativo, no experimental, trasversal y retrospectivo.

2.2.2 Universo.

Pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo HER2 tratadas con trastuzumab durante el periodo 2009-2011 en el hospital de Solca Núcleo de Loja.

2.2.3 Muestra.

Número total de pacientes que no tengan criterios de exclusión que se los pueda considerar aptos para el muestreo, con la finalidad de evitar el sesgo.

2.2.3.1 Tamaño de la muestra.

Todas las historias clínicas de las pacientes que tengan diagnóstico definitivo de cáncer de mama durante el periodo 2009-2011 en el Hospital Oncológico Solca de Loja que cumplan los criterios de inclusión.

- N= 35 pacientes

2.2.3.2 Tipo de muestreo.

No probabilístico por conveniencia.

2.2.3.3 Criterios de inclusión.

Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama sobreexpresivo de HER2 tratadas con trastuzumab, adyuvante o neoadyuvante, en el periodo 2009-2011.

2.2.3.4 Criterios de exclusión.

- Pacientes con historia clínicas incompletas.
- Pacientes con datos incompletos relevantes para el estudio.
- Pacientes sin confirmación histológica de cáncer de mama.
- Pacientes sin confirmación inmunohistoquímica de sobreexpresión HER2.
- Pacientes que no hayan sido tratadas con trastuzumab.
- Pacientes que no hayan completado el tratamiento.

2.2.4 Operacionalización de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Cáncer de mama	El cáncer de mama (adenocarcinoma) es una neoplasia maligna en donde la reproducción alterada células mamarias forman un tumor que invade los tejidos vecinos y metastatiza a órganos distantes del cuerpo.	Biológica	Histopatología tipos: Ductal Lobulillar Medular Otros	Presencia o ausencia
Sobreexpresión de HER2	La amplificación o la sobreexpresión del receptor del factor 2 de oncogén de crecimiento epidérmico humano (HER2) está presente en aproximadamente el 18 al 20 por ciento de los cánceres de mama invasivos primarios.	Sobreexpresión del receptor del factor 2 de oncogén de crecimiento epidérmico humano (HER2),	Inmunohistoquímica	Positivo o negativo: 0 Negativo 1+ Negativo 2+ Ambiguo 3+ Positivo
Características clínicas:				

Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Años cumplidos al diagnóstico	Número de años	Cuantitativa continua
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Biológica	Características fenotípicas	Masculino o femenino
Estatificación	La estadificación describe el grado de extensión de un tumor que se ha iniciado en una localización concreta (tumor primario) y se ha extendido por el cuerpo.	TNM La T: tamaño y extensión del tumor principal. La N: extensión a los ganglios (o nódulos) linfáticos cercanos. La M: metástasis	Tamaño tumoral Nódulos Metástasis	Estadio 0 Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV
Supervivencia global	Periodo que transcurre desde el diagnóstico hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.	Biológica	Registro en historia clínica	Supervivencia global a 5 años
Supervivencia libre de progresión	Es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la progresión en otra área.	Biológica	Registro en historia clínica	Supervivencia libre de progresión a 5 años
Supervivencia libre de recaída	Es el tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento hasta su reaparición en área mamaria o pared.	Biológica	Registro en historia clínica	Supervivencia libre de recaída a 5 años

2.2.5 Métodos e instrumentos de recolección de datos.

2.2.5.1 Métodos.

La recolección de datos se llevó a cabo mediante una revisión en la base de datos e historias clínicas del hospital Solca Núcleo de Loja, de las pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER2 en el periodo 2009-2011 y que fueron tratadas con trastuzumab (12 ciclos). Los datos obtenidos por las fuentes antes mencionadas fueron registrados en una tabla matriz elaborada por el investigador en el programa Microsoft Excel y posteriormente fueron analizados para determinar si existió una relación entre la supervivencia global, libre de progresión y libre de recaída en 5 años con el tratamiento de trastuzumab para el cáncer de mama sobreexpresivo de HER2, a través del programa informático Epi Info versión 3.5.4.

2.2.5.2 Instrumentos.

Ficha de recolección de datos (Anexo 3).

2.2.6 Procedimiento.

- Determinar el tema de investigación.
- Aprobación del tema y asignación de tutor.
- Realización de protocolo con la respectiva revisión bibliográfica.
- Solicitar el acceso a la base de datos e historias clínicas.
- Revisión de cada historia clínica correspondiente a los años 2009-2011 identificando a los pacientes que cumplen los criterios de inclusión.
- Se ingresó la información a la ficha de observación elaborada en base a las variables a estudiar.
- Finalmente, tabulación de los datos obtenidos mediante el programa Epi Info y Excel.

2.2.7 Plan de tabulación y análisis.

Se realizó una ficha de observación en el programa Excel para incorporar los datos de pacientes que cumplieran con todos los requisitos para el estudio; para la tabulación y análisis de los resultados se utilizó el programa Epi Info/Excel. Las variables fueron representadas y analizadas a través de porcentaje simple y frecuencia. La ficha de recolección incluía los siguientes datos: fecha de diagnóstico, número de historia clínica, edad, estadio clínico, diagnóstico histopatológico, confirmación inmunohistoquímica de sobreexpresión de HER2, tipo de manejo terapéutico, fecha de inicio de tratamiento, fecha de culminación del tratamiento, fecha de recaída, fecha de progresión, seguimiento del paciente en 60 meses

para valorar: supervivencia global, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de recaída en 5 años.

El total de pacientes fue de 51, se excluyeron 16 pacientes por 3 razones principales: 1) No completaban con los 12 ciclos de trastuzumab, 2) Sin registro de inmunohistoquímica, 3) Datos incompletos en registros, por tales razones, el universo es de 35 pacientes.

CAPÍTULO III
DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y ANÁLISIS

3.1 RESULTADOS

Luego de un análisis minucioso se obtuvo 51 pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER2 neu, de los cuales, 35 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Los resultados son los siguientes:

3.1.1 Resultado 1. Caracterización por edad

Tabla 1. Distribución de frecuencia de edad de 35 pacientes con cáncer de mama HER2 neu positivo.

Rango de edad	N° de pacientes	Porcentaje
33-35	2	6%
36-38	2	6%
39-41	4	11%
42-44	6	17%
45-47	4	11%
48-50	4	11%
51-53	2	6%
54-56	2	6%
57-59	2	6%
60-62	4	11%
63-65	1	3%
66-68	0	0%
70-72	0	0%
73-75	2	6%
Total	35	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Autor: Geanella Chamba

La edad promedio es de 49 años con un mínimo de 33 años y máximo de 73 años; con una desviación estándar de 10.

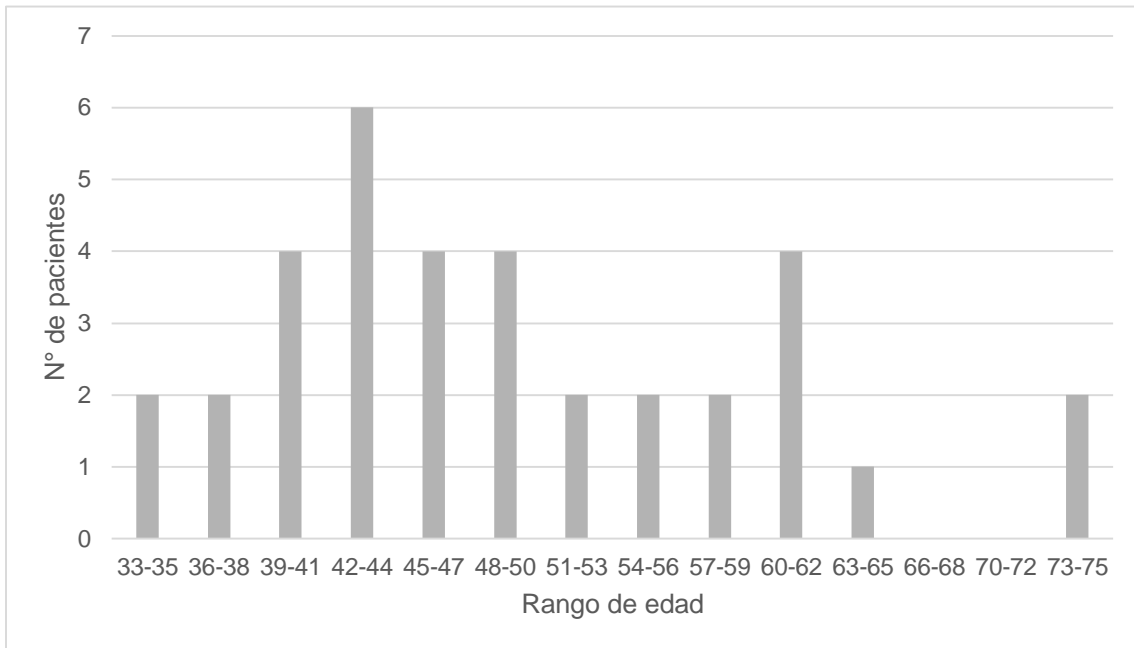


Gráfico 5: Edad
Fuente: Ficha de recolección de datos
Autor: Geanella Chamba

3.1.2 Resultado 2. Distribución de pacientes según su estadio clínico.

Tabla 2. Distribución de pacientes según su estadio clínico.

Estadio clínico	Nº de pacientes	Porcentaje
0	1	3%
1	1	3%
2	10	29%
3	18	51%
4	5	14%
Total	35	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos
Autor: Geanella Chamba

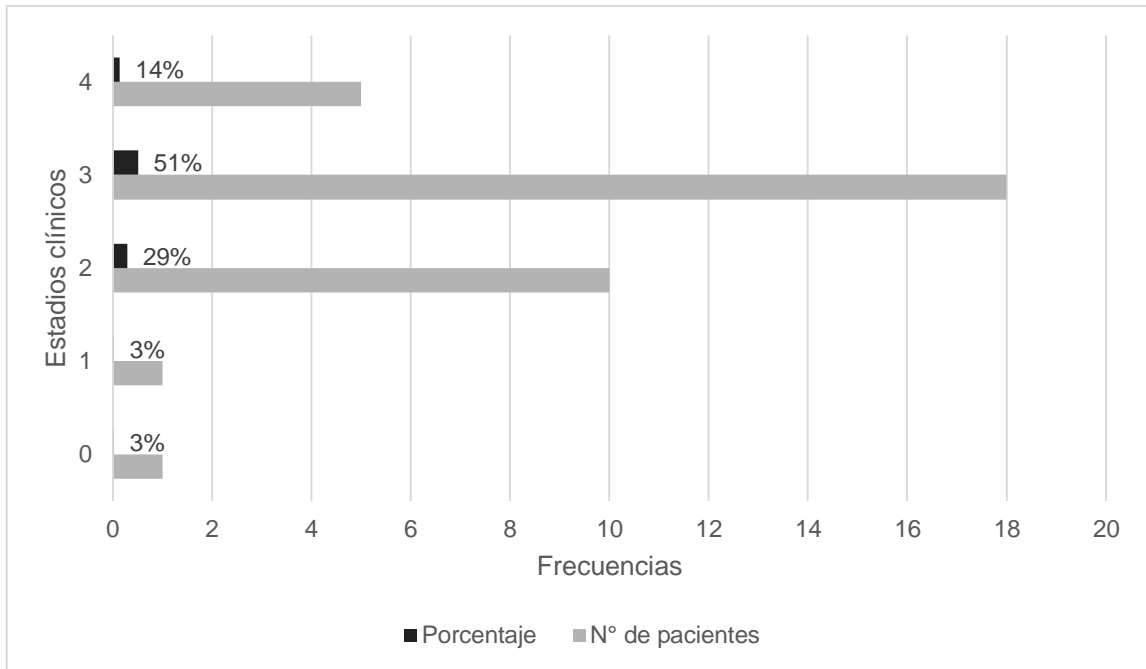


Gráfico 6: Estadio clínico
Fuente: Ficha de recolección de datos
Autor: Geanella Chamba

La gráfica nos refleja el número y porcentaje de estadio al cual pertenecen los pacientes en estudio, siendo el estadio III el de mayor incidencia correspondiente al 51% (18 pacientes) y el de menor incidencia los estadios 0 y I con 3% respectivamente.

3.1.3 Resultado 3. Distribución de pacientes según su diagnóstico histológico.

Tabla 3. Distribución de pacientes según su diagnóstico histológico

Tipo	N° de pacientes	Porcentaje
Carcinoma ductal infiltrante	34	97%
Carcinoma ductal in situ	1	3%
Total	35	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos
Autor: Geanella Chamba

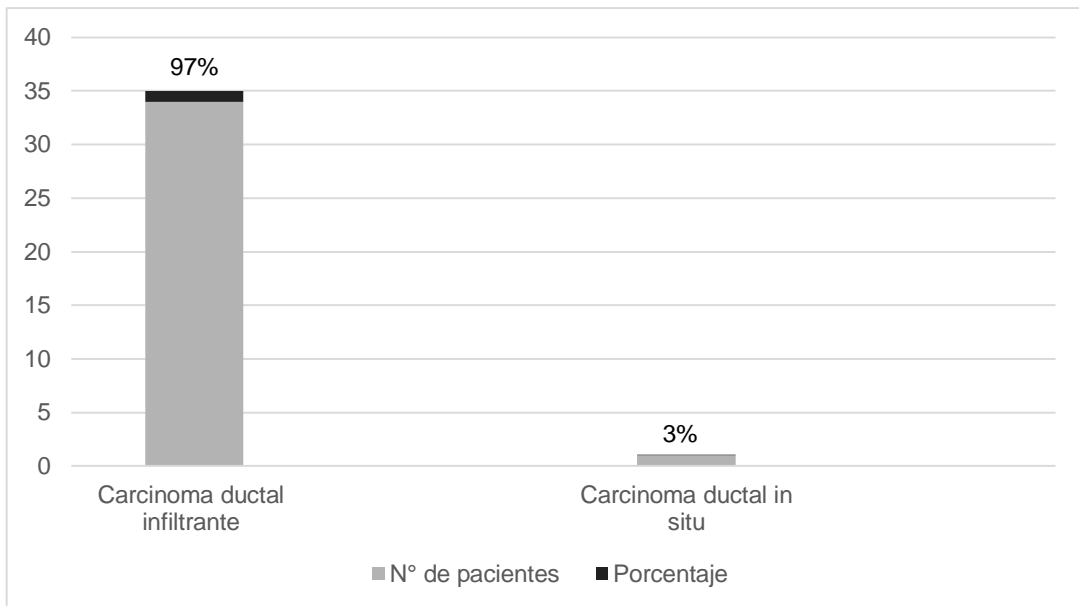


Gráfico 7: Diagnóstico histológico

Fuente: Ficha de recolección de datos

Autor: Geanella Chamba

Representación gráfica del diagnóstico histológico en el grupo de 35 pacientes, siendo el carcinoma ductal infiltrante predominante con un 97% (34 pacientes) y en minoría el carcinoma ductal in situ con un 3% (1 paciente).

3.1.4 Resultado 4. Supervivencia global a 5 años por estadios clínicos.

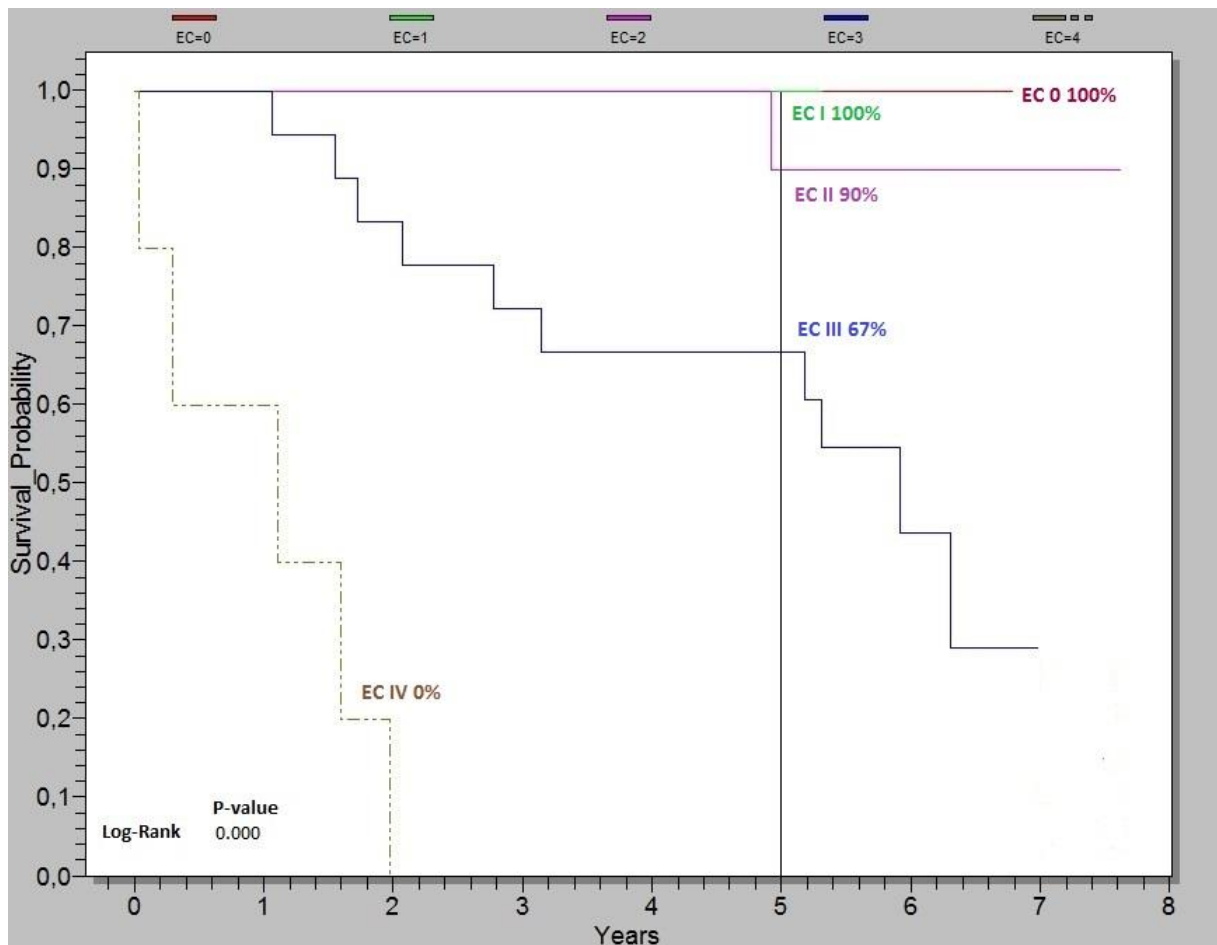


Gráfico 8: Supervivencia global
Fuente: Ficha de recolección de datos
Autor: Geanella Chamba

La supervivencia global (SG) a 5 años en pacientes con cáncer de mama sobre expresivo de HER 2 neu una vez completado el tratamiento con trastuzumab en estadio 0 – I es del 100%, disminuyendo progresivamente en estadio II llegando al 90%, estadio III del 67%, en el estadio IV la SG es del 0% a 5 años, pero con una supervivencia máxima de 2 años con trastuzumab.

3.1.5 Resultado 5. Supervivencia libre de progresión a 5 años.

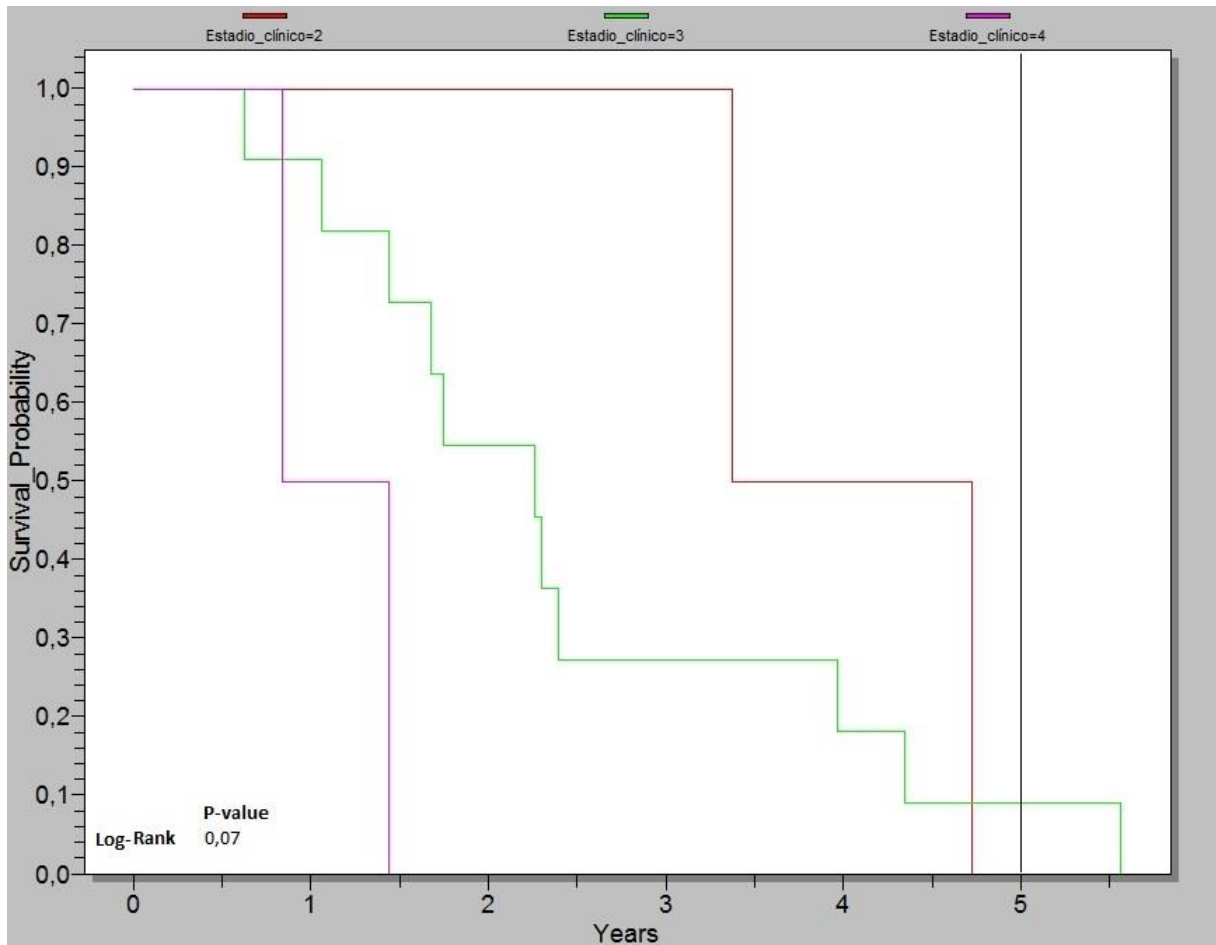


Gráfico 9: Supervivencia libre de progresión

Fuente: Ficha de recolección de datos

Autor: Geanella Chamba

La supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años en pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER 2 neu en el estadio clínico 0-I es del 100%, en el EC II es del 0%, es decir, ningún paciente llega a una SLP de 5 años, con una SLP máxima de 4.7 años; en el estadio III es del 10%, por lo tanto, un pequeño porcentaje llega a los 5 años sin progresión; el estadio IV es del 0% con una SLP máxima de 1.4 años.

3.2 Discusión

En el presente estudio se analizaron historias clínicas de 250 pacientes correspondientes a los años 2009-2011, de los cuáles 51 poseían un diagnóstico histológico e inmunohistoquímico de carcinoma ductal sobreexpresivo de receptor HER 2 neu (+++), correspondiente a un 20% de sobreexpresión, debido a historias clínicas incompletas se excluyeron 16 pacientes teniendo un universo total de 35 pacientes. El gen del HER2 se amplifica, sobreexpresa o ambos en 15-25% de los cánceres de mama según Reese y Slamon (Reese & Slamon, 1997) (D J Slamon et al., 1989). Otro estudio con 300 pacientes determinó una sobreexpresión del 19% (Tandon et al., 1990); mientras que en el estudio de Wang se manifestó en el 27% de la población (Wang et al., 2000) datos similares reportados en México con un 19,7% de sobreexpresión (Quevedo Gutiérrez, Landa Fernández, & García Barrera, 2016). Estos resultados corroboran el porcentaje de sobreexpresión obtenido en nuestro proyecto.

La edad promedio fue de 49 años con un mínimo de 33 años y máximo de 73 años, y una desviación estándar de 10. La presentación clínica y epidemiología del cáncer de mama ha tenido diversificaciones en los últimos 20 años, evidenciándose que el número de casos han doblado, especialmente a partir de los 40 años. En los registros de SOLCA Quito del 2006-2010 la mayor incidencia de pacientes con cáncer de mama se encuentra entre las edades de 40-45 años. (Cueva & Yépez, 2014). Análisis elaborados sobre la edad de riesgo en países de Latinoamérica nos muestra resultados similares, es decir, un riesgo mayor entre las edades de 40 (Cueva & Yépez, 2014) y 50 años (Peralta M, 2002).

El tipo histológico más frecuente del presente estudio fue el carcinoma ductal infiltrante (CDI) con un total de 97% y en una minoría del 3% carcinoma ductal in situ (CDIS). Los carcinomas de mama invasivos consisten en varios subtipos histológicos; los porcentajes estimados provienen de una serie contemporánea basada en la población de 135 157 mujeres con cáncer de mama informadas a la base de datos del *País de los Andes* entre 1992 y 2001; en este estudio el porcentaje de carcinoma de mayor incidencia fue el ductal infiltrante representado en un 76%. (Li, Uribe, & Daling, 2005). Comparando los resultados con otras publicaciones, el CDIS corresponde entre el 15 -20% de todos los tipos de cáncer de mama, correspondiendo a un mejor pronóstico y el CDI representa un total del 87% (Peralta M, 2002). Corroborando los datos con un estudio realizado en México en el cual el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal, ocupando el 78% de todos los casos (Maffuz-Aziz, Labastida-Almendaro, Espejo-Fonseca, & Rodríguez-Cuevas, 2017).

Respecto a la supervivencia libre de progresión a 5 años (SLP) en estadios iniciales 0-1 es del 100%, en el estadio 2 es del 0%, es decir, ningún paciente llega a una SLP de 5 años, con una SLP máxima de 4.7 años; en el estadio III es del 10%, por lo tanto, un pequeño porcentaje llega a los 5 años sin progresión; el estadio IV es del 0% con una SLP máxima de 1.4 meses (p-evalue 0,07). Es importante señalar la pérdida de secuencia observada por estadio, al perecer el EC y la progresión no se relacionan, ya que esta depende de las características individuales de cada paciente como estado físico, la expectativa de vida, los beneficios, los riesgos la tolerancia a los medicamentos, la preferencia/ necesidades del paciente y las posibles barreras al tratamiento (Biganzoli et al., 2012). Además, por cuestiones económicas la mayoría de los pacientes del 2009 iniciaron su tratamiento luego de 3 meses de diagnóstico histológico e inmunohistoquímico, lo que claramente afecta en su SLP.

Respecto a la SLP del estadio IV, en un principio eran metástasis ganglionares o de la pared costal que progresaron a la columna vertebral (en especial lumbar) o pelvis y en algunos casos metástasis al SNC. La progresión del SNC en el cáncer de mama HER2 positivo es común y puede ser el problema más clínicamente difícil de tratar, es probable que los pacientes con enfermedad cerebral tratada estén más representados en los pacientes que responden a largo plazo (Yeo, Kotsori, Mohammed, Walsh, & Smith, 2015).

Vinculando el resultado obtenido con el estudio CLEOPATRA, de pacientes con cáncer de mama metastásico, específicamente en su brazo de <65 años que más se correlacionado al universo del estudio, el resultado fue de 12.5 meses es estadio IV (p=0.0011) (Miles et al., 2013). En otra investigación de cáncer de mama metastásico muestra un resultado semejante de 12 meses (Yeo, Kotsori, Mohammed, Walsh, & Smith, 2015). En el estudio HERNATA en base al esquema docetaxel + trastuzumab la SLP fue de 12.4 meses (Andersson et al., 2011) y en un análisis de 186 pacientes en estadio IV la media de SLP fue de 11.7 meses (Marty et al., 2005)

Referente al objetivo de evaluar la supervivencia libre de recaída (SLR), ninguna de las pacientes presentó dicha variante, debido a, que todos recibieron ciclos completos de radioterapia luego de la terapia biológica más trastuzumab, teniendo como un porcentaje de 0 de recaída en la presente investigación. En relación con un análisis de 182 expedientes de estadio III la recaída total fue del 36% (Quevedo Gutiérrez, Landa Fernández, & García Barrera, 2016) y la recaída que se produjo en 171 pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos fue de 8,7% (von Minckwitz et al., 2017) y en un tercer análisis la tasa de

supervivencia sin recaída locorregional en pacientes de estadio IIB a 3 años fue del 99% para la cohorte de trastuzumab (Kiess et al., 2012). Finalmente en un estudio de pacientes en estadio II la supervivencia libre de recaída locorregional a 5 años fue del 99% (Peterson et al., 2014).

CONCLUSIONES

- La edad promedio de las pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER 2 al momento del diagnóstico fue de 49 años con una desviación estándar de +/-10.
- El estadio clínico con mayor prevalencia en pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER 2 fue el EC III, con un 51%.
- La supervivencia global a 5 años en las pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER2 tratadas con trastuzumab fue del 100% en el estadio 0-I, en estadio II del 90%, en el estadio III del 67% y en el estadio IV del 0% pero con una supervivencia máxima de 2 años (p-value 0,00), demostrando una correlación entre SG y EC.
- La supervivencia libre de progresión en el EC 0-I es del 100%, EC II del 0%, con una SLP máxima de 4.7 años; en el estadio III es del 10%, por lo tanto, un pequeño porcentaje llega a los 5 años sin progresión; el estadio IV del 0% con una SLP máxima de 1.4 años (p-value 0,07), evidenciándose una ruptura entre la relación de SLP y EC.
- El porcentaje de recaída de las pacientes con cáncer de mama sobreexpresivo de HER2 tratadas con trastuzumab es del 0%, debido a, que todas las pacientes recibieron radioterapia adyuvante en su tratamiento.

RECOMENDACIONES

- Ejecutar campañas de detección precoz de cáncer de mama.
- Crear un formato electrónico general de historia clínica oncológica para evitar perder datos importantes como: antecedentes patológicos personales/ familiares, antecedentes gineco-obstétricos.
- Elaborar un formato de registro de ciclos terapéuticos oncológicos electrónico y así tener una apreciación adecuada de la respuesta del paciente a la terapia.
- Desarrollar un estudio sobre los efectos adversos del trastuzumab a largo plazo en los pacientes oncológicos.
- Realizar un estudio sobre los beneficios de la radioterapia más quimioterapia y trastuzumab.

Cristofanilli, M. (2011). International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Annals of Oncology*, 22(3), 515–523. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq345>

Esserman, L. J., Shieh, Y., Rutgers, E. J. T., Knauer, M., Retèl, V. P., Mook, S., ... van 't Veer, L. J. (2011). *Q] æoÁ - Á æ { [*!æ @BÁ &'^^} ã * Á } Ác@Áá^c &ç } Á - Á*[[áÁæ áÁ [[! Á] !| * } [•ã Áá^æ ó&æ } &^!•É* Breast Cancer Research and Treatment, 130(3), 725–734. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1748-z>

Esserman, L., & Joe, B. (2017). *Ó]ã æoÁ^æ /^•Éáæ* } [•ã Éáæ áÁæ ã * Á - Á^, [^Ááæ* } [^áÁ á^æ ó&æ } &^!É* Retrieved May 28, 2017, from https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?source=search_result&search=cancer de mama&selectedTitle=2~150

Esserman, L., & Joe, B. (2017). *Öæ* } [•æÁçæ^ ææ } Á - Á [{ ^ } Á æó^ •] ^&c áÁ^æ ó&æ } &^!É* Retrieved May 29, 2017, from https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-women-with-suspected-breast-cancer?source=search_result&search=cancer de mama diagnstico&selectedTitle=1~150

FDA. (2009). *PÒÜÖÓÚVΦ*. Food and Drug Administration. Retrieved from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/trasgen092598lb.pdf

Ferretti, G., Felici, A., Papaldo, P., Fabi, A., & Cognetti, F. (2007). *PÒÜGË^ Á [^Áá á^æ óÁ &æ } &^!Á [{ Áá] !| * } [•æÁ [^Áç Áá] !^áæç^ Á^á } á*. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology, 19(1), 56–62. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e328012980a>

Foukakis, T., & Bergh, J. (2017). *Š^ Áæç /^•Á !| } 5•æ] •Á Á !^áæç [•Á } &^!Á^Á æ æ á ç {] !æ [É] [Á { ^ææ •æ] É* Retrieved May 28, 2017, from https://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-early-nonmetastatic-breast-cancer?source=search_result&search=cancer de mama&selectedTitle=10~150

Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Lluch, A., Tjulandin, S., Zambetti, M., ... Baselga, J. (2014). *P^ [æåb çæ óÁæ áÁæåb çæ óÁæ ç : ^ { æÁá Á ææ } ç Á æPÒÜGË [•æá^ Á [&ç^ Á ææçæ } &^áÁ^æ ó&æ } &^!ÁçUOPDÁ [||, É] Á - Ááæ } á [{ ã^áÁ] d [||^áÁ^] !|á] æ Á çæÁ , æóÁ áá] ææ^ Á PÒÜGË^ * ææ^ Á &ç @!É* The Lancet Oncology, 15(6), 640–647. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70080-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70080-4)

GLOBOCAN. (2012). *Ò•ç æ^áÁÓæ } &^!Áç&æ^ } &^ÉÁ [!çæç Áæ } áÁ^çæ^ } &^ÁY [!|á, æ^Áá Á GÆFG* Retrieved May 27, 2017, from http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

Gutierrez, C., & Schiff, R. (2011). HER 2: *Óç [| *^ÉÖ^c &ç } Éáæ áÁÓ]ã æçÁQ] |æææ } •É* <https://doi.org/10.1043/2010-0454-RAR.1>

Hansen, E. K., & Roach, M. (2010). *Paç áà [[\Á [- Á^çæ^ } &^Éæ^ áÁ^ææææ } Á [] &ç [| *^É*

Radiation Oncology. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-92988-0>

Harold, B. (2017). *Combining adjuvant systemic therapy with radiation therapy for HER2-positive breast cancer*. Retrieved April 17, 2017, from [https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-systemic-therapy-for-HER2-positive-breast-cancer?source=search_result&search=cancer de mama HER2&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-systemic-therapy-for-HER2-positive-breast-cancer?source=search_result&search=cancer%20de%20mama%20HER2&selectedTitle=1~150)

Herrero, J. C. (2010). *Use of radiation therapy in the treatment of breast cancer*. *Revista Colombiana de Radiología*, 53(1), 27–38. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2010.08.009>

Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2016). *Estadísticas de nacimientos y defunciones en Ecuador*. Retrieved September 27, 2017, from <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos-defunciones/>

Kiess, A. P., McArthur, H. L., Mahoney, K., Patil, S., Morris, P. G., Ho, A., ... McCormick, B. (2012). *Adjuvant systemic therapy in breast cancer: A review*. *Journal of Clinical Oncology*, 30(8), 954–962. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.2000>

Lester, S. C., Bose, S., Chen, Y.-Y., Connolly, J. L., de Baca, M. E., Fitzgibbons, P. L., ... Taniuchi, I. (2013). *Adjuvant systemic therapy in breast cancer: A review*. *Journal of Clinical Oncology*, 31(12), 1515–1524. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.23.2000>

Li, C. I., Uribe, D. J., & Daling, J. R. (2005). *Adjuvant systemic therapy in breast cancer: A review*. *Journal of Clinical Oncology*, 23(9), 1046–1052. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.2000>

Maffuz-Aziz, A., Labastida-Almendaro, S., Espejo-Fonseca, A., & Rodríguez-Cuevas, S. (2017). *Adjuvant systemic therapy in breast cancer: A review*. *Revista Colombiana de Radiología*, 50(3), 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2016.08.004>

Martinez, L. (2007). *Adjuvant systemic therapy in breast cancer: A review*. Retrieved from www.dgepi.salud.gob.mx/

Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L., Tubiana-Hulin, M., ... Extra, J.-M. (2005). *Adjuvant systemic therapy in breast cancer: A review*. *Journal of Clinical Oncology*, 23(19), 4265–4274. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.173>

Miles, D., Baselga, J., Amadori, D., Sunpaweravong, P., Semiglazov, V., Knott, A., ... Swain, S. M. (2005). *Adjuvant systemic therapy in breast cancer: A review*. *Journal of Clinical Oncology*, 23(19), 4265–4274. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.173>

S. M. (2013). *Viñetas de la historia del cáncer en Chile*. *Revista Chilena de Neoplasias*, 142(1), 89–99.

Mitri, Z., Constantine, T., & O'Regan, R. (2012). *Chemotherapy in breast cancer: A review of the literature*. *Chemotherapy Research and Practice*, 743193(7). <https://doi.org/10.1155/2012/743193>

National Cancer Institute. (2015). Retrieved April 23, 2017, from <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

NIH. (2016). *Definición de supervivencia sin enfermedad*. Retrieved May 1, 2018, from <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/supervivencia-sin-enfermedad>

OMS | Cáncer. (2017a). WHO. Retrieved from <http://www.who.int/topics/cancer/es/>

OMS | Cáncer. (2017b). WHO. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es>

Peralta M, O. (2002). *Cancer de Mama en Chile: Datos Epidemiológicos*. *Revista Chilena de Obstetricia Y Ginecología*, 11(6), 439–445. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262002000600002>

Peterson, D. J., Truong, P. T., Sadek, B. T., Alexander, C. S., Wiksyk, B., Shenouda, M., ... Taghian, A. G. (2014). *Annals of Surgical Oncology*, 11(11), 3490–3496. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3767-6>

Prat, A., Cheang, M. C. U., Martín, M., Parker, J. S., Carrasco, E., Caballero, R., ... Perou, C. M. (2013). *Journal of Clinical Oncology*, 31(2), 203–209. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.4134>

Quevedo Gutiérrez, K. M., Landa Fernández, A. M., & García Barrera, V. (2016). *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15(3), 108–115. <https://doi.org/10.1016/J.GAMO.2016.05.002>

Reese, D. M., & Slamon, D. J. (1997). *Stem Cells*, 1(1), 1–8. <https://doi.org/10.1002/stem.150001>

Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A., Hegg, R., ... Cortés, J. (2013). *Journal of Clinical Oncology*, 31(2), 203–209. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.4134>

Annals of Oncology, 24(9), 2278–2284. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>

Sendur, M. A. N., Aksoy, S., Ozdemir, N. Y., Yazici, O., Zengin, N., & Altundag, K. (2014). *VEGFR-2 inhibition with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: A phase II study*. Current Medical Research and Opinion, 30(12), 2535–2542. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.965775>

Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Press, M., ... Crown, J. (2011). *Trastuzumab plus epirubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil versus trastuzumab plus cyclophosphamide and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer: A phase 3 trial*. New England Journal of Medicine, 365(14), 1273–1283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383>

Slamon, D. J., Godolphin, W., Jones, L. A., Holt, J. A., Wong, S. G., Keith, D. E., ... Ullrich, A. (1989). *Human epidermal growth factor receptor 2 gene amplification in carcinoma cells: A potential mechanism for resistance to anti-HER2/neu antibody in human breast cancer*. Science (New York, N.Y.), 245(4905), 1085–1091. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2470152>

Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., ... Norton, L. (2001). *Use of cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil versus cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with or without trastuzumab as adjuvant therapy in patients with breast cancer: A phase 3 trial*. New England Journal of Medicine, 343(11), 783–792. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). *Cancer statistics, 2017*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 67(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>

Sudhakar, A. (2009). *Trastuzumab in the treatment of breast cancer: A review*. Journal of Cancer Science & Therapy, 1(2), 1–4. <https://doi.org/10.4172/1948-5956.100000e2>

Tandon, A. K., Sigurdsson, H., Clark, G. M., Perno, M., W Fuqua, S. A., Killander, D., & McGuire, W. L. (1990). *Trastuzumab: A monoclonal antibody that inhibits growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo*. Cancer Research, 50(14), 4332–4337. Retrieved from <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/50/14/4332.full.pdf>

von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M., Viale, G., ... Baselga, J. (2017). *Trastuzumab emtansine in combination with cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil versus trastuzumab emtansine plus cyclophosphamide in patients with breast cancer: A phase 3 trial*. New England Journal of Medicine, 377(2), 122–131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>

Wang, S., Saboorian, M. H., Frenkel, E., Hynan, L., Gokaslan, S. T., & Ashfaq, R. (2000). *Trastuzumab in combination with cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil versus cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil in patients with breast cancer: A phase 3 trial*. Journal of Clinical Pathology, 53(5), 374–381. <https://doi.org/10.1136/JCP.53.5.374>

Wolff, A. C., Hammond, M. E., Hicks, D. G., Dowsett, M., McShane, L. M., Allison, K. H., ... Pathologists, C. of A. (2013). *Guidelines for use of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2/neu in breast cancer: A guideline from the American Society of Clinical Oncology*. Journal of Clinical Oncology, 31(12), 1972–1986. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.22.3652>

!^&] d iAGÁ•cġ * Áġ Ái^æ oÁ&ġ &^iKCE ^iæġ ÁU[&ġ c Á -Óġġ æġÁU} &[| * ^ÉD[||^*^Á -Á
OE ^iæġ ÁUæQ[| * ġ • Áġġ æġÁ iæġÁ* ġ^ġ ^Á] åæ^ ÈVŠÁÉH-FÈJournal of Clinical
Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 31 VN-r(31),
3997–4013. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9984>

Yeo, B., Kotsori, K., Mohammed, K., Walsh, G., & Smith, I. E. (2015). Š[} * È^i{ Á ~ &[{ ^Á -Á
PÒÜGÁ[• ġġ^Á ^æ æġÁi^æ oÁ&ġ &^iKCE } • Á^æ^á ġ@ġ • ġġ^Áæ c : { æÈBreast
(Edinburgh, Scotland)ÈG (6), 751–757. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.09.008>

Á

Á

ANEXOS

3.3 Anexo 1. Algoritmo de tratamiento para los pacientes con mamografías anormales

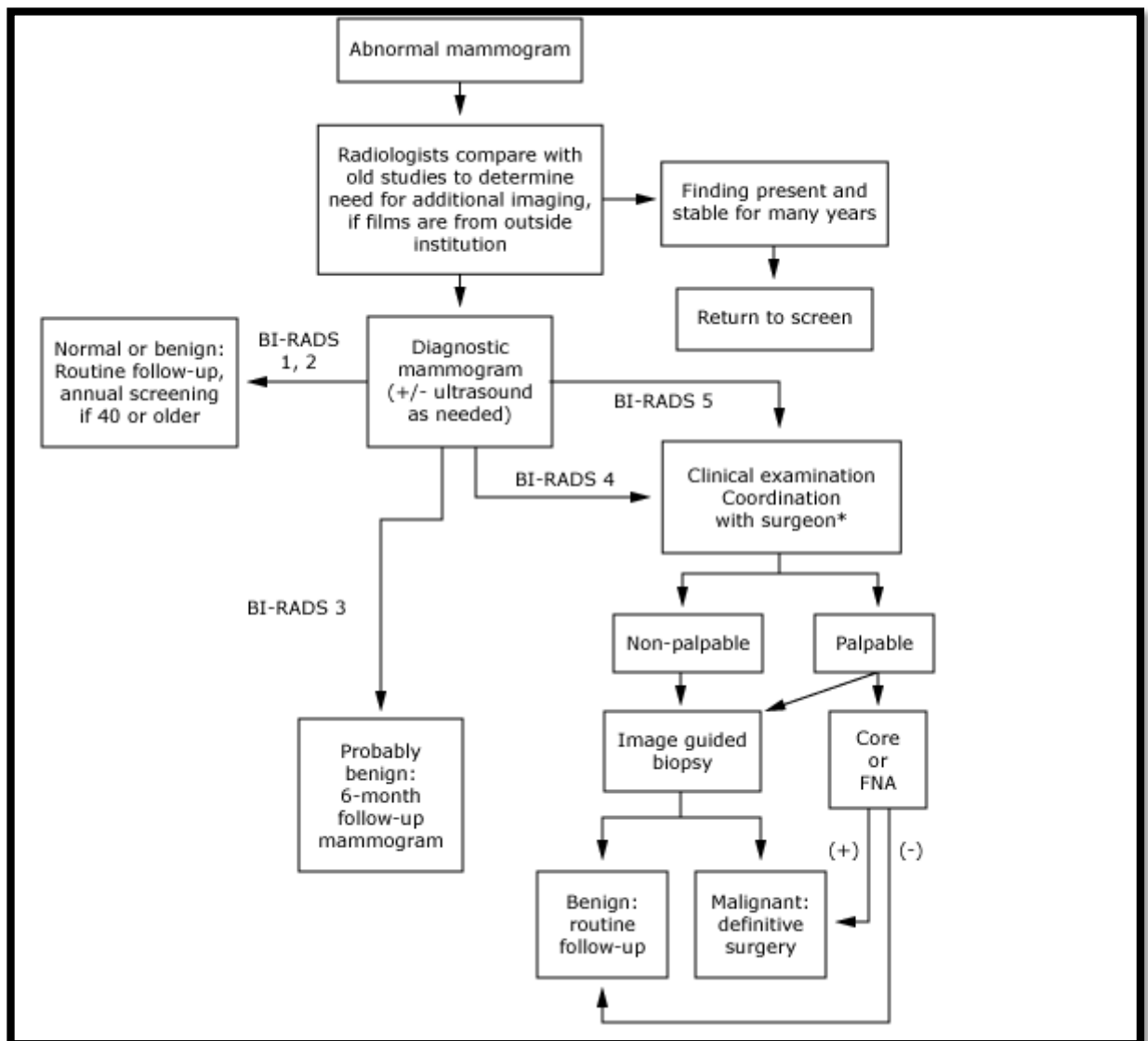


Gráfico 10: Algoritmo de tratamiento

Fuente: UpToDate

Autor: L Esserman & Joe, 2017

3.4 Anexo 2. Resultados de supervivencia global estudio NOAH

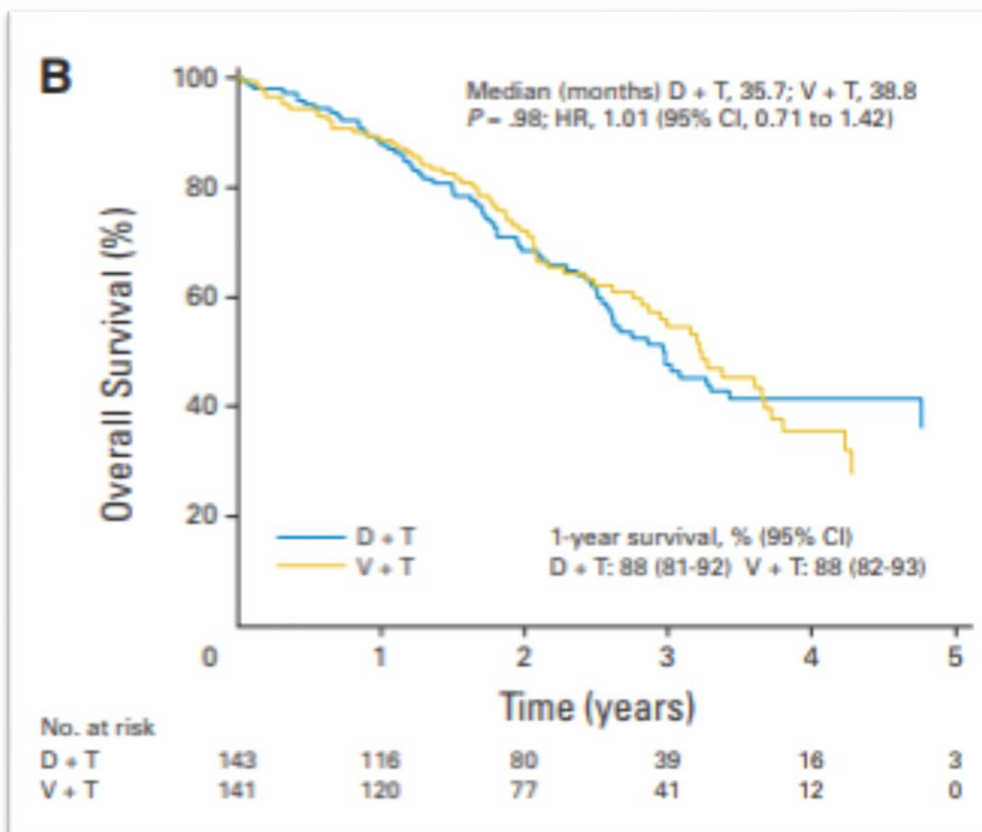


Gráfico 10: Supervivencia global NOAH

Fuente: PubMed

Autor: Andersson et al., 2011

3.5 Anexo 3. Ficha de recolección de datos

Número	CI	Historia clínica	Edad	Estadio clínico	Diagnóstico histopatológico	Inmunohistoquímica	Culmina Tratamiento	Fecha de recaída	Fecha de progresión	Fecha de fallecimiento
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										

3.6 Anexo 4. Oficios institucionales