



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA Y POSITIVIDAD AL  
HER2 EN CARCINOMA DE MAMA INFILTRANTE CON  
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2019**

**PRESENTADO POR  
LAURA GARCIA URETA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**ASESOR  
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA – PERÚ  
2019**



**Reconocimiento - No comercial**  
**CC BY-NC**

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

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA Y POSITIVIDAD AL  
HER2 EN CARCINOMA DE MAMA INFILTRANTE CON  
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2019**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTADO POR  
LAURA GARCIA URETA**

**ASESOR  
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA, PERÚ  
2019**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definiciones de términos básicos	20
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	22
3.2 Variables y su operacionalización	23
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipos y diseño	27
4.2 Diseño muestral	27
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	28
4.4 Procesamiento y análisis de datos	29
4.5 Aspectos éticos	29
<b>CRONOGRAMA</b>	30
<b>PRESUPUESTO</b>	31
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	32
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema

El tratamiento para el cáncer de mama ha ido evolucionando con los años y dentro de los avances en el tratamiento de esta patología tenemos la terapia neoadyuvante (la cual puede consistir en quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia y combinaciones de estas) en casos de cáncer de mama localmente avanzado con la finalidad de reducir la carga tumoral e incrementar el porcentaje de cirugías conservadoras en lugar de mastectomías <sup>(1,2)</sup> y complicaciones posoperatorias <sup>(2,3,4)</sup>.

Otro de los grandes avances importantes para el tratamiento del cáncer de mama es la identificación del receptor del factor de crecimiento de tipo epidérmico Humano tipo 2 (HER2), el mismo que se sobreexpresa en un 15 a 20% de pacientes con carcinoma <sup>2,5</sup> de mama lo que causa así la producción desmesurada de receptores y condiciona que estos presenten comportamiento, mayor tasa de recurrencia y mortalidad <sup>6</sup>; no obstante la detección de HER2 también permitió desarrollar terapias específicas contra este. En este sentido, existen estudios realizados que indican que existen altas tasas de respuesta patológica completa, en pacientes que fueron sometidos a terapia neoadyuvante <sup>(2,4,7)</sup>. Esta respuesta se presentó a predominio de pacientes jóvenes <sup>(7)</sup> y HER2 positivo <sup>(2,4,7)</sup>.

Teniendo en cuenta que en el sistema de vigilancia epidemiológica de cáncer en el Perú entre el 2006-2011 el 10.3% de casos de cáncer notificados correspondía a cáncer de mama, el cual es el tercero en frecuencia en ambos sexos y el segundo a nivel mujeres; y, además, se calcula en esos mismos años se presentaron 30 792 muertes por esta causa, lo que representa alrededor del 8% del total de 14 798 defunciones atribuidas por cáncer en el sexo femenino y los departamentos de Tumbes, Lima y Moquegua fueron los que presentaron las mayores tasas de mortalidad por cáncer de mama <sup>(8)</sup>.

Asimismo, la entidad elegida para la realización del presente estudio es el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), una institución especializada en el tratamiento oncológico y que se constituye como centro de referencias a nivel

nacional para estas enfermedades. Brinda una atención integral puesto que cuenta con unidad de prevención (preventorio), departamentos y unidades de consultorios externos, hospitalización centro quirúrgico, radioterapia, quimioterapia, imagenología, radiología intervencionista laboratorio clínico, anatomía patológica, citología, genética y rehabilitación entre otras; y dadas estas características con las que cuenta la institución es pertinente realizar un seguimiento de la atención del paciente desde su diagnóstico. Según datos recogidos por el mismo INEN entre el 2010 y el 2012 el cáncer de mama represento el 18.3% del total de atenciones de casos de cáncer en mujeres con una tasa de incidencia de 40.9 x 1000 mujeres y de defunción de 10.7 x 1000 mujeres; esta constituye la primera causa de muerte por cáncer a nivel de Lima Metropolitana (dichos resultados estuvieron basados en las atenciones registradas en esta institución) <sup>(9)</sup>.

Dadas las cifras elevadas de incidencia y mortalidad ya antes mencionadas, dicho cáncer se ha constituido como una preocupación para la salud pública a nivel mundial y puesto que a nivel de esta institución representa la quinta parte de las atenciones de cánceres en mujeres y que los costos atribuidos al tratamiento de esta enfermedad donde se encuentran incluidos las terapias adyuvantes y neoadyuvantes; así como la cirugía son elevados <sup>(10)</sup> ; por ende, el presente trabajo brindará al INEN información que permita establecer cuál es la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante en pacientes HER 2 positivos con carcinoma infiltrante de mama y determinar si existen factores que condicionen una mayor tasa de respuesta patológica completa (información con la que no cuenta actualmente la institución, ni se han realizado estudios similares a nivel nacional sobre el tema); dichos resultados de ser el caso podrán emplearse establecer recomendaciones en la atención de los pacientes y realizar un mejor uso de recursos.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Existe relación entre la respuesta patológica completa y la positividad al HER 2 en pacientes con carcinoma infiltrante de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Instituto de Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019?.

## **1.3 Objetivos**

### **Objetivo general**

Determinar si existe relación entre la respuesta patológica completa y la positividad al gen HER 2 en pacientes con carcinoma infiltrante de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Instituto de Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.

### **Objetivos específicos**

Describir las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante HER2 positivo que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.

Describir las características histopatológicas e inmunohistoquímicas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante HER2 positivos que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.

Establecer relaciones entre la respuesta patológica completa y las características demográficas de los pacientes con carcinoma infiltrante HER 2 positivos que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.

Identificar relaciones entre la respuesta patológica completa y las características histopatológicas e inmunohistoquímicas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante HER2 positivos que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas durante el año 2019.

Identificar que esquema de tratamiento neoadyuvante genera una tasa más alta de respuesta patológica completa en pacientes con carcinoma infiltrante de mama tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.

#### **1.4 Justificación**

La determinación de la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante e identificación del esquema de tratamiento que genera una mayor tasa de respuesta patológica completa es importante dado que esto es decisivo para definir cuál es el tipo de tratamiento en los pacientes (médico o quirúrgico); e incluso de ser quirúrgico una mayor tasa de respuesta patológica marca la diferencia entre elegir una conducta quirúrgica conservadora sobre una radical, lo cual impacta directamente en la salud mental y física de los paciente, puesto que una cirugía como la mastectomía radical influencia tanto en el estado anímico como en el riesgo de aumento de complicaciones posquirúrgicas.

Además, si se establecen relaciones entre las características tanto sociodemográficas, histopatológicas e inmunohistoquímicas con una mejor tasa de respuesta patológica. Esto podría ayudarnos a planificar y elegir el esquema de tratamiento más adecuado para el paciente, lo cual, a su vez, repercutiría en un uso más eficiente de recursos, puesto que el administrar un tratamiento estándar a todos los pacientes muchas veces puede significar que en lugar de lograr una respuesta patológica de la enfermedad está por el contrario avance en extensión y pueda llegar a metastatizar empeorando el pronóstico del paciente.

Por último, si bien existen trabajos que abordan el tema tanto a nivel latinoamericano como nacional; no existe uno con las interrogantes que se presentan en este trabajo donde se estudiaran la totalidad de esquemas que son administrados en una institución especializada en tratamiento oncológico que además es centro de referencia a nivel nacional como es el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

#### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El presente estudio es viable pues se gestionará la autorización del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para su realización; además, para la valoración de la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante se usará una escala ya existente como es el RBC (Residual Cáncer Burden), la misma que se emplea como parte del protocolo de estudio anatomopatológico de piezas operatorias de pacientes con cáncer de mama con tratamiento neoadyuvante sometidos a cirugía posterior.



Y es factible puesto que previa autorización de las oficinas y departamentos correspondientes es posible acceder a la información necesaria. Asimismo, se cuentan con los recursos económicos, materiales y humanos para la realización del mismo.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes**

El estudio realizado por Gogia A, et al. publicado en el año 2018 incluyó una población de 550 pacientes con carcinoma infiltrante de mamas, de las cuales 120 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, pero solo encontró respuesta patológica completa en 23 de ellas, lo que representaba alrededor del 19% <sup>(11)</sup> .

Según la revisión sistemática realizada por Wuerstlein R, et al., en el 2017 la tasa de respuesta patológica completa luego de terapia neoadyuvante era de un 60% y que incluso en pacientes HER2 positivo bajo ciertas características con terapias específicas puede llegar hasta un 90% <sup>(2)</sup> .

En 2016, Roman A et al. publicaron un estudio retrospectivo en pacientes con cáncer de mama infiltrante que recibieron tratamiento neoadyuvante y comparó diferentes respuestas patológicas según fenotipo molecular; en dicho estudio, se encontró respuesta patológica completa en 55,2% de su muestra en mama y 35% en axila. Asimismo, se evidenció que los fenotipos con expresión Her-2 y basal fueron presentaron mayor porcentaje de respuesta patológica completa <sup>(12)</sup> .

En ese mismo año, Alvarado E, et al. realizó un estudio donde se incluyó una población de 120 a los cuales se les aplicó neoadyuvancia; sin embargo, a diferencia del estudio anterior solo encontraron respuesta patológica completa en el 24% y que la mitad de los pacientes Her2 positivos presentaron respuesta patológica completa <sup>(13)</sup> .

El estudio de Ruvalcaba E et al., publicado en 2014, incluyó a 117 pacientes con carcinoma infiltrante de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante, de los cuales, 12 de ellos tuvieron sobreexpresión de HER2, pero ninguno presentó respuesta patológica completa, mientras que del total de la población solo alrededor del 6.8% presentaron respuesta patológica completa <sup>(14)</sup> .

Una cifra similar de respuesta patológica completa posterior a tratamiento neoadyuvante a la obtenida en el estudio antes mencionado fue registrada por Martinez P en un estudio publicado también en 2014, en donde el total de población fue 62, y solo 18 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante; no obstante, el 44% presentó respuesta parcial <sup>(15)</sup> .

Mientras que el estudio realizado por Rebollo F et al., en 2012, en una población de 20 pacientes con carcinoma infiltrante de mama que recibieron terapia neoadyuvante, reportó que si bien alrededor de la mitad de pacientes presentó respuesta patológica parcial, solo el 30% obtuvo respuesta patológica completa y que el restante no presentó respuesta patológica significativa. Asimismo, no encontraron relación entre el tipo de respuesta patológica y la sobreexpresión del HER2 <sup>(16)</sup>.

También, existen otros estudios como el de Baulies S et al., publicado en el 2013 y cuyo objetivo fue determinar si existía una diferencia en la respuesta patológica entre los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y el cáncer de mama precoz, sin embargo, se llegó a la conclusión que no existía una respuesta estadísticamente significativa entre uno y otro estadio; no obstante, sí encontraron que existía un porcentaje de respuesta patológica completa mayor en paciente HER2 positivos <sup>(17)</sup>.

En 2013, Portelles A publicó un estudio descriptivo retrospectivo, se encontró que de una población de 87 pacientes con carcinoma infiltrante de mama que recibió quimioterapia neoadyuvante alrededor de la mitad, presentó respuesta patológica parcial; no obstante, solo el 25% de dicha población logró respuesta patológica completa <sup>(18)</sup>.

En la revisión realizada por Zaharia M et al, y publicada en el año 2013, se indica que según los artículos revisados el porcentaje de respuesta patológica completa fluctuaba entre el 10 al 30% a pesar de que la respuesta clínica puede llegar entre un 47 a 88% <sup>(19)</sup>.

Dentro de la población del estudio realizado por Villareal-Garza C, et al. En 2015, se incluían 1241 pacientes que recibieron neoadyuvancia y, de este grupo, el porcentaje de respuesta patológica fue mayor en pacientes menores de 40 años <sup>(7)</sup>.

Además, existen estudios donde se han comparado las respuestas patológicas de tratamiento neoadyuvantes según esquemas de tratamiento como el realizado por Sheikh F et al., en 2019 donde del total de la población estudiada un 36% presento

respuesta patológica completa, de los cuales siendo los que recibieron tratuzumab los que presentaron mayor porcentaje de respuesta patológica completa frente al grupo que usaron en comparación <sup>(20)</sup>.

## **2.2 Bases teóricas**

### **Aspectos históricos**

Zurrída<sup>21</sup> mencionó que la primera descripción del cáncer de mama fue encontrada en papiros egipcios como una masa que no curaba, y que en los años posteriores se le consideró como una enfermedad sistémica tal vez porque los casos diagnosticados estaban en sus fases muy avanzadas. El objeto principal de su revisión fue describir los hitos más importantes del tratamiento del cáncer de mama y, entre ellos, consideró a los siguientes:

El inicio del tratamiento moderno fue la mastectomía de Halsted en 1880, el mismo que consistía en la remoción en bloque de la mama junto a los músculos pectorales, los ganglios linfáticos axilares y el fragmento de piel correspondiente, este tratamiento frecuentemente era curativo. La desventaja eran dolor, la discapacidad y el aspecto estético.

Un siglo más adelante apareció la cirugía de mama conservadora con ventajas estéticas y similar supervivencia, en 1920 Max Hirsch reseca el tumor con radioterapia posterior; para 1970 se modificó la mastectomía de Halsted preservando los músculos pectorales. Alrededor de 1980 se empezó con la quimioterapia y esta ha evolucionado bastante; sin embargo, tiene efectos colaterales y no beneficiara a la mayoría de pacientes. En los últimos años, se desarrollaron técnicas que permiten preservar la piel y el pezón con ventajas estéticas y mejores posibilidades de cirugía reconstructiva

Alrededor de 1990, la biopsia del nódulo centinela permite evitar la disección axilar si este estaba negativo libre de la enfermedad.

La contribución de la ecografía, mamografía, la resonancia magnética, y la PET-CT permitió encontrar tumores en menor estado evolutivo y así mismo contribuyó a la difusión de información acerca de la enfermedad y sobre todo la posibilidad de curación.

La radioterapia de mama total se inició junto a la cirugía de mama conservadora para reducir las recurrencias. A partir de 1990 las nuevas tecnologías de irradiación y las tecnologías computarizadas permitieron mejor precisión en la irradiación con lo cual el tejido blanco recibía mayores dosis de irradiación pero con menores daños a los tejidos vecinos. Alrededor del año 2000 se demostró resultados similares para los regímenes de tres semanas y seis semanas. Posteriormente se lograron resultados favorables con irradiación parcial de la mama intraoperatoria con la ventaja de tratamiento local en una sola sesión, pero los seguimientos sugieren que los casos deben ser cuidadosamente seleccionados. Los avances en esta técnica continúan, pero es necesario seguimiento a largo plazo considerándola eficacia y la morbilidad, una desventaja son los costos que se incrementan aceleradamente.

En el siglo XIX se usó la ooforectomía como un medio para lograr una remisión temporal del cáncer de mama. Alrededor de 1980 se inició el uso de inhibidores selectivos de receptores de estrógeno, siendo el tamoxifeno, concebido como anticonceptivo, el primer agente y rápidamente su uso se expandió con el consiguiente beneficio en la supervivencia en pacientes con enfermedad sensible al estrógeno, además es un medicamento de costo razonable y con relativamente pocos efectos adversos.

Posteriormente aparecieron los anticuerpos monoclonales contra el HER 2 humanizados, estos agentes muestran efectividad contra los cánceres de mama con positividad para los receptores 2 del factor de crecimiento epidermal humano (HER 2), entre ellos el trastuzumab y pertuzumab, sin embargo, estos muestran reacciones adversas importantes y su costo es alto

En 1996 el Instituto de Oncología Europeo desarrolló la técnica de localización de lesiones ocultas radioguiadas (ROLL) con el auxilio de ecografía o mamografía y permitiendo su remoción de esta manera. Mediante la inyección de un radiotrazador en el centro del tumor, controlado con ecografía o mamografía se procedió a su remoción e irradiación, asimismo el ROLL ha sido usada con la biopsia del nódulo centinela dando lugar a una nueva técnica el SNOLL

## **Despistaje**

En su revisión Merino<sup>22</sup> inserta esta tabla que resume las recomendaciones internacionales para despistaje poblacional de cáncer de mama

	EG	ACS	USPSTF	EUSOBI
Año de publicación	2006	2015	2016	2016
Edad de inicio	50 años	45 años	50 años	50 años
Límite de edad	69 años	Hasta alcanzar 10 años de expectativa de vida	74 años	69 años
Intervalo de despistaje	Cada 2 años	Anualmente de 45 a 54 años y cada 2 años en mayores de 55 años	Cada 2 años	Cada 2 años
Otras edades	No figura	Opcional de 40 a 44 años	Opcional de 40 a 49 años	70 a 75 años 40 a 49 años
Mamografía	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado
Ecografía	Evidencia insuficiente	No figura	Evidencia insuficiente	No recomendado
Resonancia magnética	Evidencia insuficiente	Mujeres con riesgo alto (anual junto a mamografía)	Evidencia insuficiente	Mujer con riesgo alto junto a mamografía
Tomosíntesis	No figura	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente
Examen físico	Opcional (adición a la mamografía)	No recomendado	Evidencia insuficiente	No figura
Autoexamen	No figura	No recomendado	No recomendado (chequear en cambios físicos de la mama)	No figura

ACS: American Cancer Society Guidelines, EUSOBI: position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging, EG: European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening, USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

## Diagnóstico

AKram<sup>23</sup> indicó que el autoexamen es muy importante y es promovido por las instituciones de salud para la detección temprana del cáncer de mama, ya en consulta médica debe buscarse historia de dolor mamario, escozor, secreción mamaria, averiguar sobre cáncer de mama y ovario en la familia, uso de hormonas, dolores óseos, sospecha de síndrome consuntivo. En el examen físico, debe buscarse minuciosamente alteraciones en mama y ganglios axilares

Entre los exámenes auxiliares que presenta están:

1. Ecografía de mamas: permite ubicar y medir el tumor ya sea de tipo quístico sólido, ayuda en su biopsia, es un examen fácilmente disponible y sin molestias significativas por lo que lo convierte en un examen rutinario. En pacientes con mamas grandes puede dar falsos positivos pero tiene mayor sensibilidad que la mamografía en este tipo de pacientes.

2. Nuclear medicine: donde se inyecta un radiofármaco para luego detectar su radiación usando cámara gamma, y detectores PET, mejora cuando se asocia con el uso de la tomografía computarizada.
3. Tomografía computarizada por emisión de fotones únicos (SPECT): usa radio núcleos de fotones únicos como el galio-67, iodo-131 y tecnecio-99 que son descargados por rayos gama, es un examen seguro y eficiente y se puede usar en enfermedad localizada o metastásica.
4. Tomografía por emisión de positrones (PET/CT): usa radio núcleos emisores de positrones como el oxígeno-15, fluoruro-18 y carbón-11, su trazador de positrones emitidos es un tipo de glucosa radioactivo como el [18F] fluoro-2-deoxi-D-glucosa. Este examen detecta los tejidos con necesidades metabólicas incrementadas como es el caso de las células cancerosas, es muy útil en detección de tumores y metástasis tanto pretratamiento como post tratamiento.
5. Marcadores tumorales: Son útiles en el despistaje, diagnóstico y predicción de metástasis. Se cuenta con trece marcadores, seis de los cuales son nuevos, los usados incluyen:

Ca 15-3: Puede emplearse para monitorizar a los pacientes con cáncer de mama, niveles séricos altos se ven en 10% de pacientes que inician la enfermedad y en el 70% de pacientes con enfermedad avanzada. Sus niveles caen luego de un tratamiento exitoso. Puede haber niveles altos en otros tipos de canceres y en entidades no cancerosas como hepatitis y problemas mamarios benignos

Ca 27.29: También puede usarse para monitorizar pacientes con la enfermedad, no tiene mayores ventajas sobre el anterior para enfermedad temprana o avanzada, puede ser positiva en otros canceres y en algunas entidades no cancerosas

Receptores para estrógenos (ER) y progesterona (PgR): Da información sobre la agresividad del cáncer y la respuesta a ciertas drogas usadas en el tratamiento

del cáncer de mama, Su identificación se hace en tejidos al igual como sucede con el HER 2.

6. Inmunohistoquímica (IHC): examen patológico importante junto al examen de hematoxilina y eosina, usado para diferenciar desordenes epiteliales de la mama de difícil diagnostico casos difíciles e indicado en casos donde los niveles de HER2 son dudosos.
7. La mamografía ha sido el método de tamizaje apropiado por muchos años, pero no puede distinguir entre masas sólidas y quísticas y puede dar falsos negativos en 10 a 15% de casos.
8. La resonancia magnética: provee mejor información y es más útil aun en mujeres que desarrollan cáncer debido a mutaciones genéticas BRCA1 y BRAC2 y con presencia de adenopatías axilares.
9. Biopsia de mama: La mejor y más simple técnica diagnóstica para el cáncer de mama y mejora su rendimiento al asociarse con imágenes y examen clínico.
10. Aspiración por aguja fina: con anestesia local y todo asistida por ecografía y permite sacar una muestra el tumor.
11. Biopsia con aguja (Core biopsy) asistido por anestesia local, y puede guiarse con ecografía, mamografía o resonancia magnética, permite obtener una muestra del tumor.
12. Biopsia del tumor estereotáctica asistida por vacuum: con anestesia local, asociada a ecografía, mamografía o resonancia magnética usa aguja y aspiración.
13. Biopsia quirúrgica: con anestesia e incisión de piel, puede apoyarse con eco, mamografía o resonancia magnética y colocando una guía metálica como marcador de la zona a biopsiar.



14. Mamografía digital: localiza el tumor dentro del tejido mamario Digital mamografía es considerada el *gold standard* en la detección temprana de cáncer de mama, puede dar resultados falsos en mamas muy grandes y densas.

15. La mamografía por emisión de positrones es un examen con buena sensibilidad en cáncer de mama y junto a la resonancia magnética tienen similar sensibilidad para detectar cánceres invasivos y carcinoma ductal *in situ*.

### **El receptor 2 para factor de crecimiento epidermal humano (HER 2)**

Iqbal<sup>24</sup> hace una revisión sobre el receptor 2 para factor de crecimiento epidermal humano (HER 2) y señala que es un miembro de una familia de receptores de factores de crecimiento epidermal y que poseen actividad tirosinasa quinasa.

La dimerización de los receptores conlleva a autofosforilización de los residuos de tirosina dentro de los dominios citoplasmáticos del receptor iniciándose una serie de señales que promueven la proliferación celular y la tumorigénesis.

La transmisión de señales de la oncoproteína HER 2 se produce mediante la formación de dímeros entre HER 2 y otros receptores de factores de crecimiento, sobre todo HER 3, pero también HER 4 y, en menor medida, HER 1: los factores de crecimiento, sobre todo la Heregulina y el factor de diferenciación de neu, al unirse a HER 3, inducen la formación de un dímero HER 3/HER 2, iniciándose la cascada de transmisión de señales al núcleo a partir del dominio tirosina-quinasa. De tal manera que interviene en la proliferación, diferenciación y supervivencia celular.

El Receptor 2 para factor de crecimiento epidermal humano (HER 2) fue descrito inicialmente en 1984 en tumores cerebrales de ratas inducidos por carcinógeno y en 1985 se le identifica en células de cáncer humanas.

El gen HER2 también llamado: ErbB-2, c-erbB2 o HER2/neu, codifica una proteína 185 kDa localizada en la membrana de las células y que tiene estructura de receptor de factores de crecimiento, presentó un dominio extracelular y un dominio intracelular con actividad tirosina-quinasa.

La amplificación del HER 2 lleva a su sobreexpresión y los niveles normales de 30.000 receptores por célula pasan hasta niveles de 1 millón de receptores por

célula, relacionado con una mayor agresividad y peor pronóstico, del tumor al facilitar la proliferación y migración de las células tumorales en algunos tumores malignos, en el cáncer de mama su sobreexpresión se da en casi un 15 a 30 % de casos, en cáncer gástrico o gastroesofágico la sobreexpresión de HER 2 se da en 10% a 30% de casos, también se ha descrito en otros cánceres como ovario, endometrio, vejiga, pulmón, colon y cabeza y cuello.

La mayor parte de los estudios consideraron que la sobreexpresión y la amplificación del HER 2 influyen en la evolución del cáncer, de allí que se usan como tratamiento a los anticuerpos monoclonales como el trastuzumab.

Así mismo, la sobreexpresión de HER2 en tejidos tumorales se asoció a enfermedad avanzada, concediéndole un valor pronóstico.

La sobreexpresión se identifica usando técnicas inmunohistoquímicas Western blot o ELISA, mientras la amplificación se determina a través de la visualización directa del número de copias usando técnicas de marcación fluorescente (Southern blot o FISH), y más recientemente con técnicas cromogénicas (ISH).

Hay varios métodos para determinar HER 2, pero algunos no son adecuados, de tal manera que hay dos métodos aprobados por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y the College of American Pathologists (CAP) son la inmunohistoquímica (IHC) la hibridación *in situ* por inmunofluorescencia (FISH).

El estado HER 2 debe ser determinado en todos los pacientes con cáncer de mama invasivo mediante la técnica IHC. El método para determinar la expresión de HER se basa en el patrón de coloración de membrana y con los siguientes criterios.

3 +: expresión de HER2 positiva: tinción intensa y uniforme de la membrana, tiñéndose más del 30% de las células tumorales invasoras.

2+: dudosa o equívoca para expresión de HER2, tinción completa y circunferencial de la membrana pero de forma no uniforme y débil en al menos 10% de células tumorales.

0 or 1+: negativo para expresión de HER 2.

Los cánceres de mama con IHC dudosa (2+) deben someterse al FISH. La interpretación de la determinación de HER 2 mediante FISH (ratio HER2-a-CEP17 y el número de copias del gene) es como sigue:

Amplificación HER2 positiva: ratio FISH mayor de 2.2 o copias genéticas de HER2 mayor que 6.0;

Amplificación HER2 equivocada: ratio FISH entre 1.8–2.2 o copias genéticas de HER2 de 4.0–6.0;

Amplificación HER2 negativa: ratio FISH menor que 1.8 or copias genéticas de HER2 menores de 4.0

## **Clasificación**

Akram<sup>23</sup>, en su artículo clasifica al cáncer de mama en no invasivo o invasivo

**Cáncer de mama no invasivo:** es aquel que no se extiende más allá de lóbulo o conducto donde está situado, así el carcinoma ductal *in situ* el cual no se ha extendido fuera del conducto ni a los tejidos vecinos, y el carcinoma lobular *in situ* se desarrolla solo dentro del lóbulo.

**Cáncer de mama invasivo:** cuando el carcinoma se ha extendido más allá de los conductos o lóbulos de la mama invadiendo los tejido vecinos, y las células cancerosas pueden llegar a otras partes del cuerpo a través del sistema inmune o sistema circulatorio, las áreas más afectadas por la metástasis son cerebro, huesos, pulmones e hígado; esta incluye a:

1. Carcinoma lobular infiltrante: o carcinoma lobular invasivo se origina en las glándulas mamarias (lóbulos),frecuentemente hace metástasis.
2. Carcinoma ductal infiltrante: o carcinoma ductal invasivo, se origina en los conductos mamarios, se extiende a su pared, otros tejidos vecinos y probablemente a otras partes del cuerpo.
3. Carcinoma medular: un carcinoma invasivo de tejidos marginales y de zona medular.

4. Carcinoma mucinoso: o carcinoma coloide, un tipo raro que se forma a partir de las células formadoras de moco, generalmente con un mejor pronóstico que otros tipos de carcinoma.
5. Carcinoma tubular: Una forma particular de cáncer de mama invasivo, con mejor pronóstico que otras formas.
6. Cáncer de mama inflamatorio: Se caracteriza por mostrar características inflamatorias, una mama roja y caliente, con hoyuelos o crestas debido al bloqueo de los linfáticos de la piel mamaria por las células cancerosas, es una forma poco común y de crecimiento muy rápido.
7. Enfermedad de Paget: tipo de cáncer mamario infrecuente y que usualmente deforma el pezón, incluye como síntomas al prurito en el pezón y zonas circundantes, con eritema, puede confundirse con eczema o psoriasis, sus signos de alarma son sangrado, secreción, deformación del pezón llegando a la inversión, su pronóstico es bueno si está confinado al pezón o conductos mamarios.
8. Tumor phyllodes: este puede ser benigno o maligno, se desarrolla a partir de tejido conectivo mamario y es raro.
9. Cáncer de mama triplemente negativa: tiene presentación heterogénea, en ella hay deficiencia en receptores de progesterona (PgR), de factor de crecimiento epidermal humano (HER2) y de estrógeno(ER), en un tipo muy destructivo y puede presentarse en pre menopáusicas afectando hasta un 10 a 15 % de mujeres blancas con cáncer de mama.

Zurrada<sup>21</sup> considera que actualmente ha cobrado importancia la clasificación del cáncer de mama de acuerdo a sus patrones de expresión genética, el único problema que esta es cara por tanto recomienda usar clasificaciones histopatológicas sustitutas de la siguiente manera:

Luminal A: ER +, HER2 -, Ki-67 bajo y PgR alto , 50% de casos de cáncer

Luminal B: (HER2 -): ER +, HER2 -, y ya sea Ki67 alto o PgR bajo, 15% de casos de cáncer

Luminal B-like (HER2 +): ER +, HER2 sobreexpresado o amplificado, cualquier Ki67, cualquier PgR

HER2 +: HER2 sobreexpresado o amplificado, ER and PgR ausente 15 A 30% de casos de cáncer

Triple negativo: ER - y PgR ausente, HER2 -. 12 a 17% de casos de cáncer

Se espera que en un futuro esto sea reemplazado por estudios que permitan conocimiento completo del genoma“

## **Tratamiento**

### **Tratamiento quirúrgico**

### **Tratamiento adyuvante**

Margolese<sup>25</sup> en su publicación refirió que en el cáncer de mama así como en otros cánceres los investigadores se dieron cuenta que al momento de la cirugía del tumor ya había diseminación de las células neoplásicas y esto fue demostrado por la presencia de células neoplásicas en sangre por Ashworth in 1869, al inicio no se dio importancia a este hallazgo; sin embargo, con el paso del tiempo se comprendió que solo la cirugía no era suficiente para el tratamiento de la enfermedad. Luego de una serie de investigaciones primero en animales, en 1957, bajo los auspicios de la NIH Cáncer Chemotherapy National Service Center, se aprueba un protocolo para el uso de quimioterapia junto a la cirugía de cáncer de mama en un intento de lograr la curación, evitar la recurrencia y prolongar la supervivencia de estos pacientes. La National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), en 1958 condujo el primer ensayo clínico de quimioterapia adyuvante en cancer de mama comparando el uso de cirugía mas triethylene thiophosphoramide (thiotepa) y en el grupo control mastectomía más placebo con resultados favorables en la recurrencia y supervivencia.

Posteriormente se usó otros agentes como la l-phenylalanine mustard (l-Pam) por 24 meses post mastectomía, en 1973 en Milán se empleó la combinación de tres agentes ciclofosfamida, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF), 20 años después se describió que este esquema era beneficioso en mujeres pre menopáusicas pero no en las postmenopáusicas.

La terapia endocrina con el uso del tamoxifeno también se incluye en esta terapia adyuvante.

Posteriormente en las dos décadas siguientes se logran consensos y que el autor las lista:

La quimioterapia adyuvante reduce efectivamente el riesgo de recurrencia y muerte.

La quimioterapia combinada es mejor que el uso de un solo quimioterápico.

La quimioterapia adyuvante es más efectiva en menores de 50 años, pero su utilidad se da en todos los grupos etarios.

Los regímenes que tienen antraciclina son más efectivas que las que no lo tienen.

La quimioterapia adyuvante por más de seis meses no tiene ventajas sobre la de seis meses.

El tamoxifeno adyuvante es efectivo en reducir el riesgo de recurrencia y muerte, y este efecto es similar en todos los grupos de pronóstico.

El tamoxifeno adyuvante es efectivo solo en cáncer de mama ER- y/o PgR +.

El tamoxifeno adyuvante tiene eficacia similar en todos los grupos de edad.

El tamoxifeno adyuvante incrementa su eficacia con mayor duración de uso y se recomienda usarlo por cinco años.

El tamoxifeno adyuvante reduce el riesgo de cánceres nuevos o contralaterales.

La ooforectomía adyuvante reduce el riesgo de recurrencia y muerte.

La ooforectomía adyuvante es efectiva solo en mujeres pre menopáusicas.

Se han empleado múltiples combinaciones para la quimioterapia adyuvante entre ellas:

1. Ciclofosfamida + methotrexate + fluorouracilo (CMF)
2. Metotrexate + fluorouracilo (MF) seguido por leucovorin (ácido folínico)
3. Ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo + prednisona (CMFP)
4. Tamoxifeno + ciclofosfamida + metotrexate + fluorouracilo (CMF)
5. Doxorubicina (Adriamicina) + ciclofosfamida

6. Paclitaxel [Taxol] + docetaxel [Taxotere]
7. 5-fluorouracilo + Adriamicina +ciclofosfamida (FAC)
8. Docetaxel (Taxotere) + Adriamicina + ciclofosfamida (TAC)
9. Ciclofosfamida + carmustina + cisplatino

### **Tratamiento neoadyuvante**

Señala Selli<sup>(26)</sup> que la quimioterapia neoadyuvante se usa desde 1970 y persigue la disminución del tamaño y grado del tumor permitiendo evitar la mastectomía radical y solo recurrir a tratamiento quirúrgico conservador. Los pacientes que lograron una respuesta patológica completa (pCR) con quimioterapia, y que solo representan al 20 a 30% de casos, tuvieron menores recurrencias que los que solo lograron una respuesta parcial al tratamiento.

Pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo y los tumores triplemente negativos son buenos candidatos para quimioterapia neoadyuvante pues tienen mayores probabilidades de respuesta patológica completa.

La carga residual de cáncer (RCB) combina mediciones patológicas del tamaño y celularidad del tumor y el número y tamaño de ganglios comprometidos usándose así como un medio de comparar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, en un ensayo se mostró que el RCB sirve como pronóstico en tres tipos de cáncer: ER +, HER 2 + y en los triplemente negativos.

También se han usado una lista de 21 genes para predecir la utilidad de quimioterapia neoadyuvante antes y después de usar 4 ciclos de epirubicina y ciclofosfamida seguida por 4 ciclos de docetaxel.

Asimismo se han usado la comparación de expresión de genes identificando patrones más que genes individuales y se encontró que la expresión de genes reparadores de ADN era mayor en pacientes respondedores a la quimioterapia neoadyuvante, mientras que en los no respondedores era mayor la expresión de proteína 2 asociadas a los micro túbulos (MAP2).

Hasta la fecha no se han determinado marcadores moleculares definidos que puedan predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Se han logrado ensayos de expresión multigenética que pueden predecir el pronóstico y el riesgo de recidiva, así las pruebas multigenéticas EndoPredictClin y Oncotype DX predicen que pacientes no deberían recibir quimioterapia, evitando así un tratamiento inútil y sus reacciones adversas asociadas.

También se ha creado el PAM50 basado en un score quemoendocrino y que se basa en el hecho que la mayoría de genes asociados con sensibilidad endocrina se asocian con Resistencia a la quimioterapia.

Hay estudios que sugieren que no habría diferencia entre la quimioterapia adyuvante con la quimioterapia neoadyuvante y opinan que el uso de la quimioterapia neoadyuvante debe restringirse a los pacientes con grandes tumores que no son tributarios de cirugía conservadora pero que posiblemente lo sean después de la quimioterapia neoadyuvante.

## **Radioterapia**

### **2.3 Definiciones de términos básicos**

#### **Carcinoma de mama infiltrante HER 2 positivos**

Es un carcinoma que se extiende más allá de los conductos o lóbulos de la mama invadiendo los tejidos vecinos, y pueden dar metástasis más comúnmente a cerebro, huesos, pulmones e hígado, sus características genéticas incluyen positividad para el HER 2. La sobreexpresión de HER 2 lo convierte en un cáncer agresivo <sup>(21)</sup>.

#### **Tratamiento neoadyuvante**

La terapia neoadyuvante es descrita como el tratamiento preoperatorio del tumor con quimioterapia, radiación y terapia endocrina incluyendo anticuerpos monoclonales contra el HER 2, entre ellos se incluye el uso de trastuzumab y pertuzumab. Permite bajar el grado del tumor, optar por un tratamiento quirúrgico más conservador y la posibilidad de predecir el pronóstico. Las terapias coadyuvantes más usadas son la quimioterapia y terapia endocrina, pero hacen falta desarrollar marcadores de respuesta para asignar cualquiera de este tipo de terapias, tal vez esto sea logrado por la determinación de las características



genéticas del tumor. Posterior al tratamiento quirúrgico se continúa con la terapia coadyuvante por 5 a 10 años <sup>(27)</sup>.

### **Respuesta patológica completa**

Es definida como el desvanecimiento de carcinoma infiltrante en región mamaria y axilar, teniendo en cuenta que esto no implica la desaparición de carcinoma *in situ*<sup>(12)</sup>.

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

### **3.1 Formulación de hipótesis**

#### **Hipótesis general**

Existe asociación entre la positividad del HER 2 y la respuesta patológica histopatológicas completa en pacientes con carcinoma de mama infiltrante que recibieron tratamiento neoadyuvante.

### **Hipótesis específicos**

La respuesta patológica completa de pacientes con carcinoma infiltrante de mama HER 2 positivos que recibieron terapia neoadyuvante se asocia con las características demográficas y clínicas de los pacientes.

La respuesta patológica completa de pacientes con carcinoma infiltrante de mama HER 2 positivos se asocia con El tipo y grado de respuesta patológica se asocia con las características histopatológicas e inmunohistoquímicas en pacientes con carcinoma infiltrante de mama HER 2 positivos.

La respuesta patológica completa de pacientes con carcinoma infiltrante de mama HER 2 positivos se asocia con el tipo de esquema de tratamiento neoadyuvante administrado.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variables	Dimensiones	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Demográficas y clínicas	Edad	Tiempo de vida	Cuantitativa	Tiempo de vida medida en años desde la fecha de nacimiento hasta el momento de la atención	De razón	1= 0 a <12 años 2= 12 a <20 años 3= 20 a <30 años 4= 30 a <40 años 5= 40 a <50 años 6= 50 a <60 años 7= 60 a más años	Historia clínica
	Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina	Cualitativa	Dato registrado en historia clínica	Nominal	1= Femenino 2= Masculino	Historia clínica
	Menopausia	Estado hormonal que condiciona el cese de la menstruación	Cualitativa	Dato registrado en historia clínica	Nominal	1= Sí 2= No	Historia clínica
	Antecedente de gestación	Antecedente de gestación mayor a 20 semanas	Cualitativa	Dato registrado en historia clínica	Nominal	1= Sí 2= No	Historia clínica
	Antecedente familiar de cáncer de mama	Antecedente de carcinoma infiltrante de mama de familiares de pacientes con primer o segundo grado de parentesco	Cualitativa	Dato registrado en historia clínica	Nominal	1= Sí 2= No	Historia clínica
	Antecedente carcinoma de mama previo	Antecedente de carcinoma infiltrante de mama previo que no se encuentre en tratamiento al momento del diagnóstico del carcinoma infiltrante actual	Cualitativa	Dato registrado en historia clínica	Nominal	1= Sí 2= No	Historia clínica
Características histopatológicas e inmunohistoquímicas	Estadio de carcinoma	Estadio de carcinoma infiltrante en el que se encuentra el paciente según sistema de estadiaje TNM previo a quimioterapia neoadyuvante	Cualitativa	Según estadiaje TNM	Ordinal	1= IIA 2= IIB 3= IIIA 4= IIIB 5= IIIC	Historia Clínica
	Resultado de prueba de inmunohistoquímica de receptor de estrógeno pre neoadyuvancia	Resultado de la prueba de inmunohistoquímica realizada a la biopsia de carcinoma	Cualitativa	Resultado de prueba de inmunohistoquímica	Nominal	1= Positivo 2= Negativo	Historia clínica

	infiltrante donde se efectuó el diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama					
Resultado de prueba de inmunohistoquímica de receptor de progesterona pre neoadyuvancia	Resultado de la prueba de inmunohistoquímica realizada a la biopsia de carcinoma infiltrante donde se efectuó el diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama	Cualitativa	Resultado de prueba de inmunohistoquímica	Nominal	1= Positivo 2= Negativo	Historia clínica
Tipo histológico de cáncer	Tipificación de carcinoma infiltrante según características histopatológicas	Cualitativa	Informe anatomopatológico donde se diagnosticó el carcinoma infiltrante	Nominal	1= Carcinoma Lobular infiltrante 2= Carcinoma ductal infiltrante 3= Carcinoma medular 4= Carcinoma mucinoso 5= Carcinoma tubular 6= Carcinoma metaplásico 7= Carcinoma con diferenciación apocrina 8= Carcinoma adenoide quístico 9= Carcinoma mucinoso 10 = Carcinoma con características neuroendocrinas 11= Carcinoma papilar	Historia clínica
Carcinoma infiltrante de mama bilateral	Diagnóstico de carcinoma infiltrante en ambas mamas	Cualitativa	Registro de historia clínica	Nominal	1= Sí 2= No	Historia clínica
Variación del resultado de prueba de inmunohistoquímica de receptor de estrógeno post neoadyuvancia	Resultado de la prueba de inmunohistoquímica realizada en el estudio anatomopatológico realizada a la pieza operatoria	Cualitativa	Resultado de prueba de inmunohistoquímica	Nominal	1= Sí 2= No	Historia clínica
Variación del resultado de prueba de inmunohistoquímica de receptor de progesterona post neoadyuvancia	Resultado de la prueba de inmunohistoquímica realizada en el estudio anatomopatológico realizada a la pieza operatoria	Cualitativa	Resultado de prueba de inmunohistoquímica	Nominal	1= Sí 2= No	Historia clínica

	Variación del resultado de prueba de inmunohistoquímica de Cerb2 post neoadyuvancia	Resultado de la prueba de inmunohistoquímica realizada en el estudio anatomopatológico realizada a la pieza operatoria	Cualitativa	Resultado de prueba de inmunohistoquímica	Nominal	1= Sí 2= No	Historia clínica
	Clasificación RCB	Grado de respuesta patológica según escala RCB (Residual cáncer burden)	Cualitativa	Resultado de estudio anatomopatológico de pieza operatoria	Ordinal	1= 0 2= I 3= II 4= III	Historia clínica
	Respuesta patológica completa	Desvanecimiento de carcinoma infiltrante en región mamaria y axilar, teniendo en cuenta que esto no implica la desaparición de carcinoma <i>in situ</i>	Cualitativa	Resultado de prueba de inmunohistoquímica	Nominal	1= Sí 2= No	Historia clínica
	Carcinoma infiltrante viable en ganglios post terapia neoadyuvante	Presencia de carcinoma infiltrante viable en ganglios linfáticos luego de realizada la quimioterapia, la cual es medida según estudio anatomopatológico	Cualitativa	Resultado de estudio anatomopatológico de pieza operatoria	Nominal	1= Sí 2= No	Historia clínica
Tratamiento neoadyuvante	Tratamiento Neoadyuvante	Tipos de tratamientos neoadyuvantes aplicados a pacientes con carcinoma infiltrante de mama	Cualitativa	Registro de historia clínica	Nominal	1= Quimioterapia 2= Radioterapia 3= Hormonoterapia 4= Terapias combinadas	Historia clínica
	Agentes quimioterapicos	Agentes quimioterapicos empleados como tratamiento quimioterapico neoadyuvante en pacientes con carcinoma infiltrante de mama	Cualitativa	Registro de historia clínica	Nominal	1= Taxanos 2= Antraciclinas 3= Anticuerpos monoclonales 4= Combinaciones de agentes quimioterapicos	Historia clínica
	Esquema de quimioterapia neoadyuvante	Esquema de agentes quimioterapicos	Cualitativa	Registro de historia clínica	Nominal	1= Doxorubicina, ciclofosfamida, luego docetaxel más trastuzumab.	Historia clínica

		empleados en el tratamiento quimioterapico o neoadyuvante en pacientes con carcinoma infiltrante de mama			<p>2= Docetaxel, ciclofosfamida y trastuzumab.</p> <p>3= FEC (Fluoruracilo, epirubicin, Ciclofosfamida) seguido por docetaxel + trastuzumab.</p> <p>4= FEC (Fluoruracilo, epirubicin, Ciclofosfamida) seguido por paclitaxel + trastuzumab.</p> <p>5= Paclitaxel + trastuzumab.</p> <p>6= Trastuzumab + docetaxel seguido por FEC (Fluoruracilo, epirubicin, Ciclofosfamida).</p> <p>7= Trastuzumab + paclitaxel seguido por FEC (Fluoruracilo, epirubicin, Ciclofosfamida).</p>
--	--	--	--	--	--

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipos y diseño**

Según la intervención del investigador: Observacional

Según el alcance: Analítico

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Transversal

Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo

El presente trabajo es analítico, observacional, retrospectivo y transversal puesto que se recogerán datos de pacientes atendidos con anterioridad en un determinado periodo de tiempo en los cuales no se realizó ninguna intervención, para tratar de establecer una relación entre dos condiciones.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante positivo para el marcador inmunohistoquímico del receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2 positivos).

#### **Población de estudio**

Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante HER 2 positivo que fueron sometidos a cirugía post tratamiento neoadyuvante atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.

#### **Tamaño de la muestra**

La muestra incluirá a todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante HER 2 positivo que fueron sometidos a cirugía post tratamiento neoadyuvante atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.

## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante HER 2 positivo confirmado inmunohistopatologicamente y que fueron sometidos a cirugía post tratamiento neoadyuvante atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y cuya atención se haya iniciado desde el uno de enero de 2019 hasta 31 de diciembre de 2019.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes que no cuenten con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante HER 2 positivo confirmado inmunohistopatologicamente previo inicio de tratamiento.

Pacientes que no cuenten con estudio anatomopatológico post cirugía y su respectiva valoración de la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante mediante la escala de RBC (Residual Cancer Burden).

Pacientes cuyo tratamiento neoadyuvante y/o cirugía no se haya llevado enteramente en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Pacientes cuya fecha de inicio de atención sea anterior al uno de enero de 2019 o posterior al 31 de diciembre de 2019.

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

Se recurrirá a la base de datos e historias clínicas del total de pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante HER 2 positivo confirmado inmunohistopatologicamente y que fueron sometidos a cirugía post tratamiento neoadyuvante, cuyo inicio de atención sea a partir del uno de enero hasta el 31 de diciembre de 2019, para obtener los datos de pacientes.



Los datos se recogerán en una ficha de datos elaborada para este fin y que se presenta en la sección de anexos.

### **Instrumentos de recolección y medición de variables**

Se elaboró una ficha de recolección la cual incluye la totalidad de datos necesarios para el estudio de las variables citadas anteriormente; la misma que se adjuntara en la sección de anexos.

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

Una vez recogidos los datos, se procederá a un control de calidad de los mismos, posteriormente los datos codificados se ingresaran al paquete estadístico de SPSS V 23.

Para el tratamiento de datos se usaran lo siguiente: Para las variables cualitativas se recurrirá a tablas de frecuencia y porcentajes, para las variables cuantitativas se usaran medidas de tendencia central y de dispersión y para ver la asociación de variables usara el Chi cuadrado y T de student.

Por último los resultados serán plasmados utilizando tablas, gráficos de barras, gráficos de barras de error y pie según conveniencia.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Para la realización del presente estudio se solicitarán las autorizaciones de las autoridades correspondientes al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, para la utilización de información tanto de historias clínicas como de las bases de datos informáticos utilizados en dicha institución. Además, se respetará la confidencialidad del paciente.

Asimismo, se respetan los derechos de autor y propiedad intelectual de los autores citados dentro de la bibliografía por lo que se mencionan las fuentes de la información usadas para la elaboración, del presente trabajo.

## CRONOGRAMA

PASOS	2020									
	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
Redacción final del proyecto de investigación										
Aprobación del proyecto de investigación	X									
Trámites para la autorización institucional		X								
Recolección y tabulación de datos			X	X						
Procesamiento y análisis de datos					X					
Elaboración del informe						X	X			
Correcciones del trabajo de investigación							X	X		
Aprobación del trabajo de investigación									X	
Publicación del artículo científico										X

## PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
Material de escritorio para recolección de datos (Copias, lápices lapiceros)	100.00
Impresiones, anillado	200.00
Internet	100.00
Estadístico para procesamiento de datos	300.00
Logística	300.00
Traslados	100.00
<b>TOTAL</b>	<b>1100.00</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Sikov W. General principles of neoadjuvant therapy for breast cancer. EEUU: UpToDate. [Internet] 2019. Extraído el 11 de febrero de 2019. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-neoadjuvant-therapy-for-breast-cancer>.
2. Wuerstlein, R, & Harbeck, N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. Reviews on Recent Clinical Trials. 2017; 12(2), 81–92.
3. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. The Lancet. 2017; 389(10074), 1134–1150.
4. Velasco M, Martínez S, Cerdà Paula, Estival A, Fernández M, Lianes P, et al. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama Localmente avanzado. Rev Senol Patol Mamar. 2012; 25(1) :14-21.
5. ESSALUD. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico. Guía en versión corta GPC N°3 enero 2017. [Internet] 2017. Extraído el 19 de febrero de 2019. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/1\\_GPC\\_diagnostico\\_y\\_tratamiento\\_cancer\\_de\\_mama\\_HER\\_2\\_positivo\\_no\\_metastasisico\\_version%20corta.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/1_GPC_diagnostico_y_tratamiento_cancer_de_mama_HER_2_positivo_no_metastasisico_version%20corta.pdf)
6. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. Chemotherapy Research and Practice. 2012; 2012: 743193. [Internet] 2012. Extraído el 19 de febrero de 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539433/>
7. Villarreal-Garza C, Bargallo-Rocha J, Soto-Perez-de-Celis E, Lasa-Gonsebatt F, Arce-Salinas C, Lara-Medina F, et al. Real-world outcomes in young women with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2016 Jun;157 (2) : 385-394.
8. Dirección general de epidemiología del ministerio de salud del Perú. Análisis de la situación del cáncer en el Perú. MINSA.[Internet] 2013. Extraída el 11 de

febrero de 2019. Disponible en: [http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis\\_cancer.pdf](http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf)

9. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012, Volumen 5. Lima 2016.
10. INEI. Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles. INEI Perú. [Internet] 2016. Extraída el 11 de febrero de 2019. Disponible en: [https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones\\_digitales/Est/Lib1432/cap02.pdf](https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1432/cap02.pdf)
11. Gogia A, Deo S, Shukla N, Mathur S, Sharma D, Tiwari A. Clinicopathological profile of breast cancer: An institutional experience. Indian J Cancer. 2018 Jul-Sep;55(3):210-213.
12. Román A, Martí C, Hardisson Db, De Santiago J, Sánchez J. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. Rev Senol Patol Mamar 2016;29:120-4.
13. Alvarado E, Benítez A, Mignini L, Benítez L, Tabares G, Moretto V, et al. Respuesta a Quimioterapia Neoadyuvante (qtn) según subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama .Revista Argentina de Mastología. 2016; 36,128:67-87.
14. Ruvalcaba E, Barreda L, García N, Morales F, Bautista V, Maffuz A, et al. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTneo) según los subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes con cáncer de mama. Gaceta Médica de México. 2014;150 Suppl 2:161-70.
15. Martínez P, Burruchaga H, Abeszyc D, Forno M, De La Roza L, Arias S. Cáncer de mama localmente avanzado. Características y manejo en el Hospital Magdalena V. de Martínez Pacheco, Partido de Tigre. Revista Argentina de Mastología 2014; 33(118): 28-38.
16. Rebollo F, Martín R, Rodríguez J, Ladrero D, Salas J, Del Mar M, et al. Quimioterapia neoadyuvante y tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Rev Senol Patol Mamar 2012;25:54-9

17. Baulies S, Cusidó M, Kanjou N, Tresserra F, González M, Rodríguez I, Et a. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama precoz. Rev Senol Patol Mamar 2013;26:11-7.
18. Portelles A, Rodríguez Y, Fernández P, Sanz N, Oller J. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama, localmente avanzado. [Internet] 2013. Cuba: CCM vol.17 no.4 Holguín oct.-dic. 2013. Extraída el 24 de febrero de 2019. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-3812013000400003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-3812013000400003)
19. Zaharia M, Gómez H. La quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2013; 30(1):73-78.
20. Sheikh F, Nazir A, Yasmeen S, Badar F, Ahmad U, Siddiqui N. Pathologic Complete Response in HER2-Positive Breast Cancer Patients Receiving Trastuzumab in Neoadjuvant Setting. J Coll Physicians Surg Pak. 2019 Feb;29(2):159-163.
21. Zurrída, S., & Veronesi, U. (2014). Milestones in Breast Cancer Treatment. The Breast Journal, 21(1), 3–12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494903>
22. Merino J, Torres M, Ros L. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. Radiología 2017, 59(5), 368–379.
23. Akram M, Iqbal M. Awareness and current knowledge of breast cancer, Biol Res. 2017; 50: 33, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625777/>
24. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications, Mol Biol Int. 2014; 2014: 852748, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170925/>
25. Margolese R, Hortobagyi, Buchholz T. Systemic Adjuvant Therapy, Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition 2003, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13031/>

26. Selli C y Sims A. Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer as a Model for Translational Research, *Breast Cancer (Auckl)*. 2019; 13: 1178223419829072, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6381436/>
27. De Mattos-Arruda L, Shen R. Translating neoadjuvant therapy into survival benefits: one size does not fit all, *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Sep; 13(9): 566–579, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5118200/>

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Respuesta patológica completa en carcinoma de mama infiltrante HER 2 positivo con tratamiento o neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2019	¿Existe relación entre la respuesta patológica completa y la positividad al HER 2 en pacientes con carcinoma infiltrante de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019?	<b>Objetivo general:</b>  Determinar si existe relación entre la respuesta patológica completa y la positividad al gen HER 2 en pacientes con carcinoma infiltrante de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019	<b>Hipótesis general</b>  Existe asociación entre la positividad del HER 2 y la respuesta patológica histopatológicas completa en pacientes con carcinoma de mama infiltrante que recibieron tratamiento neoadyuvante	Enfoque de investigación de tipo cuantitativo, con un alcance correlacional  El diseño del estudio es de investigación no experimental – transversal – correlacional	<b>Población de estudio</b>  Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante HER 2 positivo que fueron sometidos a cirugía post tratamiento neoadyuvante atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.	Ver anexo 2
		<b>Objetivos específicos</b>  Describir las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante HER2 positivo que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019  Describir las características histopatológicas e	<b>Hipótesis específicas</b>  La respuesta patológica completa de pacientes con carcinoma infiltrante de mama HER 2 positivos que recibieron terapia neoadyuvante se asocia con las características demográficas y clínicas de los pacientes		<b>Procesamiento de datos</b>  Recolección de datos, control de calidad de los mismos, posteriormente los datos codificados se ingresaran al paquete estadístico de SPSS V23.  Para el tratamiento de datos se usaran lo siguiente: Para las variables cualitativas se recurrirá a tablas de frecuencia y porcentajes, para las variables cuantitativas se usaran medidas de tendencia central y de dispersión y para ver la asociación de variables usara el Chi cuadrado y T de student.  Por último los resultados serán	



		<p>inmunohistoquímicas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante HER2 positivos que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019</p> <p>Establecer relaciones entre la respuesta patológica completa y las características demográficas de los pacientes con carcinoma infiltrante HER2 positivos que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019</p> <p>Identificar relaciones entre la respuesta patológica completa y las características histopatológicas e inmunohistoquímicas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante HER2 positivos que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Instituto Nacional de</p>	<p>La respuesta patológica completa de pacientes con carcinoma infiltrante de mama HER2 positivos se asocia con el tipo y grado de respuesta patológica se asocia con las características histopatológicas e inmunohistoquímicas en pacientes con carcinoma infiltrante de mama HER2 positivos</p> <p>La respuesta patológica completa de pacientes con carcinoma infiltrante de mama HER2 positivos se asocia con el tipo de esquema de tratamiento neoadyuvante administrado</p>		<p>plasmados utilizando tablas, gráficos de barras, gráficos de barras de error y pie según conveniencia.</p>	
--	--	---	--	--	---	--

		<p>Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019</p> <p>Identificar que esquema de tratamiento neoadyuvante genera una tasa más alta de respuesta patológica completa en pacientes con carcinoma infiltrante de mama tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.</p>				
--	--	--	--	--	--	--

## 2. Instrumento de recolección de datos

Ficha N°:	Fecha:	
<b>Ficha de Recolección de datos</b>		
Edad		
Sexo	1	Femenino
	2	Masculino
Menopausia	1	Si
	2	No
Antecedente de gestación	1	Si
	2	No
Antecedente familiar de cáncer de mama	1	Si
	2	No
Antecedente carcinoma de mama previo	1	Si
	2	No
Estadio de carcimona	1	IIA
	2	IIB
	3	IIIA
	4	IIIB
	5	IIIC
Resultado de prueba de inmunohistoquímica de receptor de estrógeno pre neoadyuvancia	1	Positivo
	2	Negativo
Resultado de prueba de inmunohistoquímica de receptor de progesterona pre neoadyuvancia	1	Positivo
	2	Negativo
Tipo histológico de cáncer	1	Carcinoma Lobular infiltrante
	2	Carcinoma ductal infiltrante
	3	Carcinoma medular
	4	Carcinoma mucinoso
	5	Carcinoma tubular
	6	Carcinoma metaplásico
	7	Carcinoma con diferenciación apocrina
	8	Carcinoma adenoide quístico
	9	Carcinoma mucinoso
	10	Carcinoma con características neuroendocrinas
	11	Carcinoma papilar
Carcinoma infiltrante de mama bilateral	1	Si
	2	No
Tratamiento Neoadyuvante	1	Quimioterapia
	2	Radioterapia
	3	Hormonoterapia
	4	Terapias combinadas

Agentes quimioterápicos	1	Taxanos
	2	Antraciclinas
	3	Anticuerpos monoclonales
	4	Combinaciones de agentes quimioterápicos
Esquema de quimioterapia neoadyuvante	1	Doxorubicina, ciclofosfamida, luego docetaxel más trastuzumab.
	2	Docetaxel, ciclofosfamida y trastuzumab.
	3	FEC (Fluoruracilo, epirubicin, Ciclofosfamida) seguido por docetaxel + trastuzumab.
	4	FEC (Fluoruracilo, epirubicin, Ciclofosfamida) seguido por paclitaxel + trastuzumab.
	5	Paclitaxel + trastuzumab.
	6	Trastuzumab + docetaxel seguido por FEC (Fluoruracilo, epirubicin, Ciclofosfamida).
	7	Trastuzumab + paclitaxel seguido por FEC (Fluoruracilo, epirubicin, Ciclofosfamida).
Variación del resultado de prueba de inmunohistoquímica de receptor de estrógeno post neoadyuvancia	1	Si
	2	No
Variación del resultado de prueba de inmunohistoquímica de receptor de progesterona post neoadyuvancia	1	Si
	2	No
Variación del resultado de prueba de inmunohistoquímica de Cerb2 post neoadyuvancia	1	Si
	2	No
Clasificación RCB	1	0
	2	I
	3	II
	4	III
Respuesta patológica completa	1	Si
	2	No
Carcinoma infiltrante viable en ganglios post terapia neoadyuvante	1	Si
	2	No