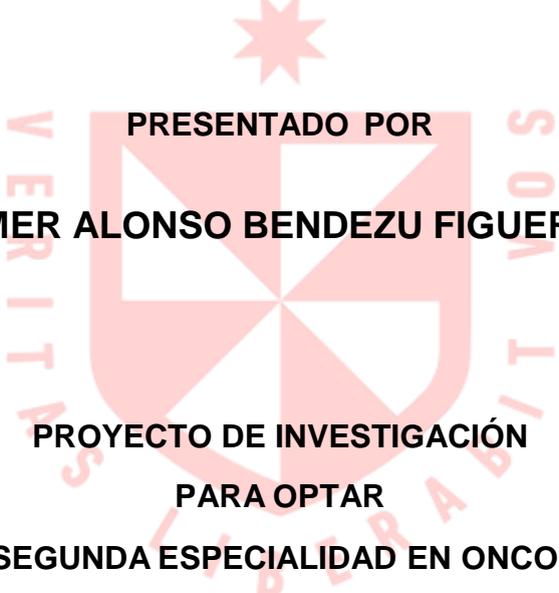


FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE TRASTUZUMAB
SUBCUTÁNEO COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE DE
CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2019-2021**



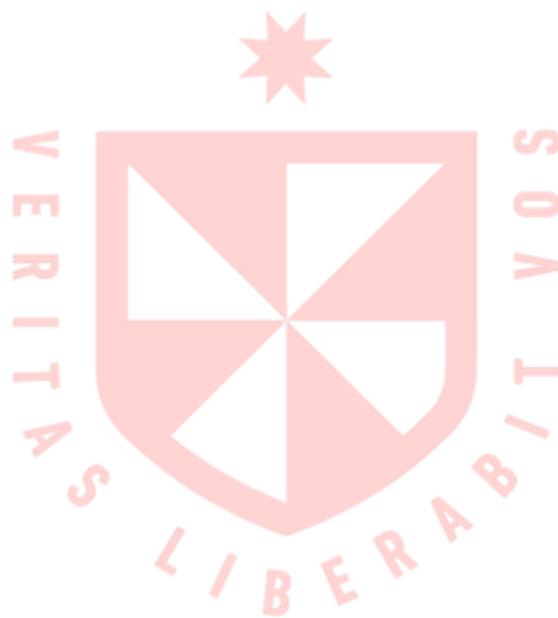
PRESENTADO POR
ELMER ALONSO BENDEZU FIGUEROA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

ASESOR
JOSE LUIS PACHECO DE LA CRUZ

LIMA- PERÚ

2022



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

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

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE TRASTUZUMAB
SUBCUTÁNEO COMOTRATAMIENTO ADYUVANTE DE CÁNCER
DE MAMA HER2 POSITIVO INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2019-2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTADO POR

ELMER ALONSO BENDEZU FIGUEROA

ASESOR

DR. JOSE LUIS PACHECO DE LA CRUZ

LIMA-PERÚ

2022

PAPER NAME

BENDEZU FIGUEROA ELMER ALONSO Ct
p proyecto final %283%29.docx

AUTHOR

ELMER ALONSO BENDEZU FIGUEROA

WORD COUNT

10299 Words

CHARACTER COUNT

56510 Characters

PAGE COUNT

39 Pages

FILE SIZE

158.1KB

SUBMISSION DATE

Oct 28, 2022 4:25 PM GMT-5

REPORT DATE

Oct 28, 2022 4:29 PM GMT-5

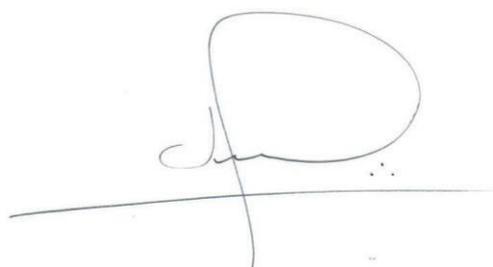
● 34% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

- 31% Internet database
- 9% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content database
- 22% Submitted Works database

● Excluded from Similarity Report

- Bibliographic material



Dr Jose Luis PÁcheco de la Cruz

RESUMEN

El objetivo fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de trastuzumab subcutáneo como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2019-2021

Material y método: Se realizó un estudio de tipo analítico a una población de 72 diagnóstico de cáncer de mama temprano HER 2 positivo que hayan recibido por lo menos 1 dosis de trastuzumab vía SC en los años 2019 -2021 en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas. **Resultados:** los efectos adversos se presentaron en 47% de la población siendo eventos adversos grados 1 y 2, solo 1.5% presento un evento adverso grado 3. **Conclusiones:** El uso de trastuzumab subcutáneo es seguro y bien tolerado como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

Palabras claves: cáncer de mama HER 2 positivo, seguridad y tolerabilidad, trastuzumab subcutáneo.

ABSTRACT

The objective was to evaluate the safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab as adjuvant treatment in patients with HER2-positive breast cancer at the National Institute of Neoplastic Diseases during the years 2019-2021.

Material and method: An analytical study was carried out on a population of 72 patients diagnosed with HER2 positive early breast cancer who had received at least 1 dose of trastuzumab via SC in the years 2019-2021 at the National Institute of Neoplastic Diseases. Results: Adverse effects occurred in 47% of the population, being grade 1 and 2 adverse events, only 1.5% presented a grade 3 adverse event. Conclusions: The use of subcutaneous trastuzumab is safe and well tolerated as adjuvant treatment in cancer patients. HER2 positive breast.

Keywords: HER2 positive breast cancer, safety and tolerability, subcutaneous trastuzumab.

ÍNDICE

Págs.	
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos	4
1.4 Justificación	4
1.4.1 Importancia	4
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	5
1.5 Limitaciones	5
CAPÍTULO II: MARCOTEÓRICO	
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	11
2.3 Definición de términos básicos	20
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Hipótesis	20
3.2 Variables y su definición operacional	20
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Diseño metodológico	22
4.2 Diseño muestral	22
4.3 Técnicas de recolección de datos	23
4.4 Procesamiento y análisis de datos	24
4.5 Aspectos éticos	24
CRONOGRAMA	25
PRESUPUESTO	26
FUENTES DE INFORMACIÓN	27
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Según las estadísticas de GLOBOCAN 2020, la neoplasia maligna de mama se ha convertido en el mayor cáncer diagnosticado, con un aproximado de 2,3 millones de casos nuevos. Es la quinta causa de muertes en el mundo, con un total 685.000 registros. En las mujeres, la incidencia representa uno de cada cuatro casos de cáncer, y en la mortalidad, se reporta uno de cada seis fallecimientos, ocupando así el primer lugar en incidencia en casi todos los países. Se ubica en primer lugar en 159 países de 185, así como también en mortalidad en 110 de ellos (1).

Según las estadísticas de cáncer de Lima metropolitana, entre los años 2013-2015, la neoplasia maligna de mama es la más común en mujeres que viven en Lima, con una incidencia de 46,9% y representó el 18,2% de todos los tumores malignos en mujeres. Por otro lado, esta enfermedad ha producido 2.135 de muertes y se convirtió en la primera causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres que viven en Lima Metropolitana, con una tasa de mortalidad de 12,7 por 100.000 mujeres. Otra de los resultados del estudio relacionado con esta enfermedad es que ha demostrado que una de cada 21 mujeres podría desarrollar cáncer hasta los 74 años (2).

Alrededor de todos los diagnósticos del cáncer de mama, el 20 % se caracteriza por la amplificación y/o sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, también llamado ErbB2), siendo este tipo de cáncer de mama el que presenta un mal pronóstico y menor supervivencia (3).

Debido a todas estas estadísticas mencionadas, se desarrolló el Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para uso terapéutico en casos de CM metastásico en 1998 y CM temprano HER2 positivo en 2006. El cáncer de mama HER2 positivo se desarrolla con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, ganglios positivos y que responden menos a las terapias citotóxicas o endocrinas. Este componente tiene como mecanismo de acción que se une a los dominios extracelulares de los

receptores HER2, inhibiendo la vía del HER2 y promoviendo la destrucción de las células tumorales por parte del sistema inmunitario (4).

El análisis final del ensayo clínico aleatorizado de fase 3 HannaH, mostró que el trastuzumab subcutáneo puede ofrecer varias ventajas en comparación con el trastuzumab intravenoso, incluidos tiempos de tratamiento más cortos, una reducción en el uso de recursos de atención médica, mayor comodidad para los pacientes y una mayor preferencia de los pacientes ya que según el citado ensayo, el trastuzumab subcutáneo no es inferior al trastuzumab intravenoso en pacientes con cáncer de mama temprano (EBC) positivo para ERBB2 (HER2), según los criterios de valoración primarios de respuesta patológica completa (ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama; carcinoma ductal restante en in situ) (5).

Los análisis de seguimiento a los dos años demostraron tasas similares de supervivencia libre de eventos (SSC) a los 3 años (6).

En 2000, Perou et al. publicaron el primer artículo que clasifica el cáncer de mama en subtipos intrínsecos en función de los perfiles de expresión génica. Utilizando una micromatriz de cDNA de 65 especímenes quirúrgicos de 42 individuos diferentes. El grupo de Perou definió una lista de genes intrínsecos que tienen una expresión consistente en tumores del mismo paciente (es decir, primarios y metástasis) pero difieren entre tumores de diferentes pacientes. Este análisis reveló cuatro subtipos moleculares principales: luminal, enriquecido con HER2, de tipo basal y de tipo normal. Los tumores ER positivos, identificados como luminales, se caracterizan por una mayor expresión de genes de las células luminales, como GATA, proteína de unión a X-box 1, y factor nuclear de hepatocitos (8).

Alrededor del 15% al 20% de los cánceres de mama expresan positividad para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), un subtipo de cáncer de mama más agresivo con una supervivencia más corta (9). El gen HER2 codifica un receptor de tirosina quinasa transmembrana que pertenece a la familia de receptores EGF (EGFR). Esta familia de receptores incluye cuatro miembros (EGFR/HER1, HER2, HER3 y HER4) que funcionan estimulando las vías de señalización del factor de crecimiento, como la vía PI3K-AKT-mTOR (10). Los receptores de esta familia contienen un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana lipofílico y un dominio de tirosina quinasa intracelular. La

activación de la función de la quinasa del receptor se produce predominantemente a través de heterodimerización u homodimerización mediada por ligando. En el caso de HER2, también se cree que la activación ocurre de manera independiente del ligando, particularmente cuando se encuentra que el receptor está mutado o sobreexpresado (11).

La sobreexpresión de HER2 permite la activación constitutiva de las vías de señalización del factor de crecimiento y, por lo tanto, sirve como impulsor oncogénico en el cáncer de mama. A través de enfoques tanto genéticos como farmacológicos, se determinó que HER2 era necesario y suficiente para la formación y el mantenimiento de tumores en modelos de cáncer de mama amplificado por HER2. Dado que la amplificación de HER2 medía el fenotipo transformado, se propuso el direccionamiento farmacológico directo de HER2. Se ha demostrado que trastuzumab, un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une al dominio extracelular de HER2, ejerce efectos antitumorales de forma selectiva en modelos de cáncer y pacientes con cáncer de mama con amplificación de HER2, y no en tumores con expresión normal de HER2 (12).

Aprobado por primera vez en 1998 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) como formulación intravenosa (IV), el trastuzumab, se administra en infusiones semanales (dosis inicial de 4 mg/kg, luego 2 mg/kg durante 12 o 18 semanas, seguido de mantenimiento a dosis de 6 mg/kg cada 3 semanas [Q3W]) o infusiones Q3W (dosis inicial de 8 mg/kg seguida de dosis de mantenimiento de 6 mg/kg). Una formulación subcutánea (SC) de trastuzumab se aprobó posteriormente en Europa en 2013 y en los EE. UU en 2019. Actualmente, el trastuzumab SC está indicado solo para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, administrado Q3W como una dosis fija de mg. en un volumen de 5 ml (13).

En un proyecto en el que participaron siete centros alemanes en los que se administró trastuzumab por vía subcutánea (SC) con regularidad y con éxito desde su introducción, tuvo como objetivo proporcionar una impresión cualitativa de trastuzumab SC administración en la práctica clínica alemana. El fundamento del proyecto fue describir experiencias con trastuzumab SC fuera de los estudios clínicos y extrapolar las mejores prácticas para trastuzumab SC administración. La

aceptación del trastuzumab subcutáneo por parte de los pacientes en la atención habitual fue muy alta en todos los centros participantes. La mayoría de los pacientes (70-90 %) optaron por trastuzumab subcutáneo después de que se les ofrecieran ambas formas de administración. Sus comentarios fueron casi en su totalidad positivos y el cumplimiento fue muy bueno. El ahorro de tiempo se citó como el beneficio más importante (14).

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la seguridad y tolerabilidad de trastuzumab subcutáneo como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2019-2021?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Evaluar la seguridad y tolerabilidad de trastuzumab subcutáneo como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2019-2021

1.3.2 Objetivos específicos

Describir las características demográficas y antecedentes epidemiológicos de las pacientes con cáncer de mama her2 positivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Determinar la respuesta de las pacientes con cáncer de mama her2 positivo en tratamiento con trastuzumab subcutáneo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Determinar los principales efectos adversos presentados por las pacientes con cáncer de mama her2 positivo en tratamiento con Trastuzumab subcutáneo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

El proyecto tiene como finalidad evaluar la seguridad y tolerabilidad de trastuzumab subcutáneo que se administra en escenario adyuvante en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en la población mediante una metodología clara y reproducible. Los resultados brindarán información completa sobre los efectos adversos más comúnmente presentados y los motivos de suspensión de tratamiento ya que tiene una aplicación más fácil y rápida en comparación con su formulación endovenosa.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

El estudio es viable ya que se cuenta con el permiso institucional y la capacidad para analizar los datos obtenidos de las historias clínicas.

El estudio es factible pues hay acceso a la historia clínica electrónica y física, además se cuenta con el tiempo y recursos necesarios para recolectar los datos.

1.5 Limitaciones

Las limitaciones del presente estudio se relacionan a la posibilidad de pérdida de información en la historia clínica. Con respecto a la validez externa, esta es limitada por ser un estudio que se desarrolla dentro de la institución, por lo que los datos obtenidos no podrían representar la realidad del resto de instituciones del país

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Pivot X et al. evaluaron la eficacia del tratamiento mediante la supervivencia libre de eventos y la seguridad después de la cirugía y quimioterapia en el entorno neoadyuvante y adyuvante en mujeres con cáncer de mama temprano HER2 positivo que han sido seguidos durante tres años en el estudio PrefHer. Los pacientes recibieron aleatoriamente cuatro ciclos de la forma subcutánea de trastuzumab seguida de cuatro de la forma intravenosa en el entorno adyuvante o viceversa cada tres semanas hasta completar un total de 18 ciclos, incluidos los recibidos antes de la aleatorización. Los resultados mostraron que, de los 488 pacientes aleatorizados en ambas cohortes, luego de una mediana de seguimiento de 36,1 meses, la supervivencia libre de eventos a 3 años en ambos grupos en la población por intención de tratar (467 pacientes) fue del 90,6 % en general, del 89,9 % en la Cohorte 1 y del 91,1 % en la Cohorte 2. En cuanto a la seguridad durante el seguimiento a largo plazo se presentó un evento adverso cardíaco grave en la población de seguridad (483 pacientes) (15).

Gligorov et al. evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del trastuzumab subcutáneo adyuvante, con o sin quimioterapia en mujeres con cáncer de mama HER2 en estadio I a IIIC del cáncer de mama temprano (EBC). Los pacientes recibieron 600 mg de dosis fija de H SC cada 3 semanas durante 18 ciclos. Los resultados mostraron que el 88,7 % experimentaron eventos adversos (AA). De los anteriores, 128 (5,0 %) pacientes experimentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del fármaco; 596 (23,2 %) experimentaron eventos adversos (EA) de grado ≥ 3 y 326 (12,7 %) experimentaron EA graves. Se informaron trastornos cardíacos de grado ≥ 3 en 24 pacientes (0,9 %), incluida insuficiencia cardíaca congestiva en ocho (0,3 %) (16).

Ismael et al. compararon el perfil farmacocinético, la eficacia y la seguridad de las formulaciones subcutánea e intravenosa en mujeres con cáncer de mama HER2

positivo (estudio HannahH). Las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, operable, recibieron aleatoriamente ocho cursos de quimioterapia neoadyuvante administrados con trastuzumab cada tres semanas por vía intravenosa (dosis de carga de 8 mg/kg, dosis de mantenimiento de 6 mg/kg) o por vía subcutánea (dosis f de 600 mg); relación 1:1. La quimioterapia consistió en cuatro cursos de docetaxel (75 mg/m²) seguidos de cuatro ciclos de fluorouracilo (500 mg/m²), epirubicina (75 mg/m²) y ciclofosfamida (500 mg/m²)) cada 3 semanas. Posterior a la cirugía, los pacientes recibieron trastuzumab hasta concluir un año de tratamiento. Fueron asignados aleatoriamente 299 pacientes para recibir trastuzumab intravenoso y 297 para recibir trastuzumab subcutáneo. Los resultados revelaron la preferencia significativa de los pacientes por la administración subcutánea de trastuzumab, con un 88,9 % de pacientes que prefieren la administración subcutánea a la intravenosa (95 % IC: 85,7-91,6 %; p < 0,0001). El 9,6 % de los pacientes prefirió la administración intravenosa y el 1,5 % no tuvo preferencia (17).

Jacquin et al. evaluaron, en el estudio HERmione, el perfil de seguridad de la formulación subcutánea de trastuzumab en la vida real en Francia en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo. Este estudio incluyó a 511 pacientes planificados para ser tratados tanto en entornos neoadyuvantes como adyuvantes con un seguimiento de 12 meses como máximo en 101 sitios. Los análisis de seguridad afectaron a 505 pacientes. El punto final primario fue la descripción de la seguridad sistémica y la tolerabilidad local del trastuzumab SC. La mediana de edad fue de 58 años. Durante el estudio, ocurrieron 2449 eventos adversos (EA) en 422 (83,6 %) pacientes (astenia, artralgia, lesión cutánea por radiación, mialgia, sofocos y diarrea en ≥ 10 % de los pacientes): 92 EA (3,8 %) fueron de grado ≥ 3 (lesión cutánea por radiación en el 1,8 % de los pacientes y neutropenia febril en 1,4 % de los pacientes), 76 (3,1 %) fueron graves (principalmente neutropenia febril en el 1,4 % de los pacientes) y 336 (13,7 %) relacionados con el tratamiento (principalmente inyecciones) dolor en el sitio en el 9,1% de los pacientes). Se produjo insuficiencia cardíaca congestiva en 58 (11,5 %) pacientes y estuvo relacionada con el tratamiento en el 4,6 % de los pacientes. Solo 34 eventos adversos (1,4 %) en 27 (5,4 %) pacientes llevaron a la interrupción permanente del tratamiento. Los análisis de calidad de vida no mostraron deterioro del estado de salud global (18).

Hedayati et al., en 2019, evaluaron los beneficios económicos de la administración subcutánea de trastuzumab en el hospital Universitario Karolinska en Suecia en el cual arrojó un ahorro de aproximadamente 1100 horas (4,6 por día laboral) en la administración de trastuzumab subcutáneo, debido a la menor duración de una inyección SC en comparación con una infusión IV. Este ahorro no solo se beneficiaba el personal de enfermería del hospital y los servicios del hospital, sino también disminuir el tiempo que los pacientes tratados con trastuzumab pasan en el hospital sin disminuir la eficacia del tratamiento y sin presentar nuevos eventos adversos (19).

Idrogo, en 2019, desarrolló una investigación sobre la cardiotoxicidad de las formulaciones endovenosas y subcutáneas en pacientes con cáncer de mama en el instituto regional de enfermedad neoplásicas del norte se evaluaron 58 pacientes de los cuales 29 fueron tratados con trastuzumab endovenoso y subcutáneo evaluados, en el grupo del trastuzumab subcutáneo 12 pacientes (41%) , presentando efectos cardiotóxicos, mientras que del grupo de endovenoso 10 pacientes (34%) presentaron cardiotoxicidad lo que no es estadísticamente significativa. Representando el mismo riesgo de cardiotoxicidad en ambos grupos. (20).

Hannelore et al., publicaron en 2020, una investigación donde evaluaba la seguridad y tolerabilidad de trastuzumab subcutáneo en la administración domiciliar en la cual se reclutaron 102 pacientes de 23 centros hospitalarios en el cual no se encontraron nuevos eventos adversos en la presentación subcutánea en comparación con la endovenosa, además como punto de evaluación secundario todos los pacientes indicaron que se beneficiaron en gran medida de la administración en el hogar y los profesionales de la salud consideraron como la forma subcutánea como la forma más rápida de administración (21).

Pimentel et al., en 2018, publicaron un artículo sobre la inmunogenicidad y seguridad del trastuzumab subcutáneo que si bien se encontró que hubo mayor cantidad este no tenía implicaciones en la aplicación clínica (22).

En 2018, Zambetti et al. evaluaron la seguridad de trastuzumab subcutáneo en el cual de 241 pacientes encontraron una interrupción del tratamiento de un 7.5% que se encuentra en concordancia con el estudio SafeHer del 5% por lo que es considerado una opción segura para el tratamiento de mama (23).

Tan et al., en 2021, presentaron el estudio FEDERICA donde se evaluó la efectividad y seguridad del trastuzumab y pertuzumab subcutáneo vs la combinación endovenosa. Evaluaron la concentración sérica de la presentación subcutánea y si cumplió con el criterio de no inferioridad frente a la presentación subcutánea. Ambos grupos presentaron un evento adverso grave siendo similar la seguridad (24).

Jung et al., en 2018, estudiaron la seguridad de trastuzumab subcutáneo según el peso corporal de 2573 pacientes. El peso promedio fue de 67,0 kg y los eventos adversos en la población general ocurrieron en un 88.7 % frente al 87,1 % del cuartil de peso corporal más bajo que eran pacientes que tenían un peso menor de 59 kg. por lo que confirman la seguridad en este grupo de pacientes (25).

Wynne et al., en 2013 estudiaron sobre la comparación y la administración subcutánea e intravenosa de trastuzumab en un ensayo de fase I/IIb. La investigación se realizó entre voluntarios sanos de sexo masculino y femenino con cáncer de mama temprano positivo para HER2 donde se encontró que una dosis de trastuzumab subcutánea de 8mg/kg fue comparable con una dosis de 6mg/kg siendo bien tolerada. La mayoría de los efectos adversos fueron de leve intensidad (26).

Cicin et al., en 2022, analizaron la satisfacción y seguridad del trastuzumab subcutáneo en pacientes con cáncer de mama HER2 temprano. Ingresaron un total de 166 pacientes y se reportaron 1299 efectos adversos, de los cuales el 97% fueron eventos no graves. Concluyeron que la seguridad y tolerabilidad eran similares a la de la administración endovenosa (27).

O'Shaughnessy et al., en 2021, estudiaron sobre la preferencia por la combinación de dosis fija de pertuzumab y trastuzumab para inyección subcutánea en pacientes con cáncer de mama temprano positivo para HER2 (PHranceSCa) quienes completaron neoadyuvancia con tres ciclos intravenosos de trastuzumab y

pertuzumab subcutáneo seguidos de tres ciclos subcutáneos de trastuzumab y pertuzumab o viceversa. Se evaluaron 160 pacientes, donde la mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 y 2. Las tasas de eventos adversos antes y después del cambio fueron similares registrándose en ambos grupos por lo que se concluyó que la seguridad se mantenía con el trastuzumab subcutáneo (28).

Kuemmel et al., en 2021, evaluaron el trastuzumab subcutáneo con pertuzumab y docetaxel en cáncer de mama metastásico positivo para HER2. Estudiaron un total de 276 pacientes donde los efectos adversos más comunes fueron diarrea, alopecia y astenia. Se concluyó que la seguridad fue consistente con la formulación intravenosa de trastuzumab (29).

Wong et al., en 2022, desarrollaron un estudio sobre la seguridad y tolerabilidad de trastuzumab subcutáneo y pertuzumab como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama HER2 positivo, de 20 pacientes evaluados con un seguimiento de 21,7 meses. Encontraron que el 5% desarrolló una disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Todos los eventos fueron transitorios. Se concluyó que el trastuzumab subcutáneo, asociado al pertuzumab intravenoso, es una opción segura como tratamiento (30).

Ten et al., en 2021, investigaron la seguridad y tolerabilidad de trastuzumab subcutáneo autoadministrado en el hogar a través de un dispositivo de inyección de un solo uso en cáncer de mama temprano. Se evaluaron 125 pacientes, los cuales encontraron 0 eventos adversos de grado 4/5 y 2 muertes los cuales no estuvieron relacionados a medicación y fueron por recurrencia de enfermedad. Se concluyó que no se identificaron nuevos eventos adversos (31).

Woodward et al. en 2019, elaboraron un estudio sobre la seguridad y tolerabilidad de trastuzumab y pertuzumab subcutáneo. De 150 pacientes reclutados, todos experimentaron al menos un evento adverso, tres pacientes presentaron un evento de grado tres con sospecha de origen cardíaco y seis pacientes abandonaron tratamiento debido a eventos adversos graves. Los resultados del perfil de seguridad y tolerabilidad fueron aceptables y similares al trastuzumab endovenoso (32).

Stefanou et al., en 2019, estudiaron sobre docetaxel trastuzumab y pertuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 avanzado y reportaron que los eventos adversos más comunes incluyeron neutropenia y neuropatía periférica. Se observó una muerte por diarrea e insuficiencia renal aguda. Se produjeron toxicidades cardíacas relacionadas con cuatro pacientes por lo que se decidió la suspensión permanente del tratamiento en un paciente. No se observó ninguna otra toxicidad relacionada con trastuzumab subcutáneo. Se concluyó que el trastuzumab subcutáneo era seguro y tenía los mismos perfiles de seguridad (33).

De Sanctis et al., en 2018, analizaron la cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama HER2 tratadas con trastuzumab subcutáneo y endovenoso. Se evaluaron 256 pacientes en dos grupos según la vía de aplicación. La incidencia de la cardiotoxicidad no fue diferente en ambos grupos. Se concluyó que el perfil de seguridad cardíaca de la presentación subcutánea era concordante con la endovenosa (34).

2.2 Bases teóricas

Cáncer de mama HER2 positivo

El fenotipo HER2 positivo del cáncer de mama se presenta en el 15 % de todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Son personas de gran interés científico ya que la sobreexpresión de esta proteína HER2 está relacionada con un deficiente resultado clínico (peor pronóstico) en ausencia de tratamiento. La amplificación del gen HER2 se asoció por primera vez con peores resultados clínicos a fines de la década de 1980 por Slamon y sus colegas, quienes describieron la sobreexpresión de esta proteína como una herramienta predictiva potencial para uso clínico. Desde esa fecha ha tenido gran variedad de estudios que han permitido desarrollar terapias dirigidas y mejorado el pronóstico de la enfermedad (35).

Fisiopatología

HER2 es parte de la familia ErbB, que consiste en 4 tirosina quinasas receptoras unidas a la membrana plasmática con HER1 (receptor del factor de crecimiento

epitelial humano ErbB1), HER2 (Neu, ErbB2), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4). La señalización se produce a través de la activación dependiente del ligando por ligandos externos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante α (TGF α) o la activación independiente por dimerización del receptor a través de la interacción con otros miembros de la familia HER (homo-/heterodimerización).

Específicamente, en HER2, la activación de la transducción de señales también puede ocurrir por escisión proteolítica del dominio extracelular. Al igual que otros receptores ErbB, el receptor HER2 tiene un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular que media en la proliferación celular y la apoptosis. La sobreexpresión del protooncogén HER2 desempeña un papel importante en el cáncer de mama y también se encuentra en varios otros tipos de cáncer, como el de estómago, ovario o el carcinoma de endometrio. Además de la sobreexpresión de HER2, también se han descrito otras amplificaciones y alteraciones génicas con dimerización espontánea del receptor en ausencia de un ligando y activación del receptor, con la subsiguiente proliferación celular (36).

Diagnóstico

Existe una serie de técnicas aprobadas que ayudan al diagnóstico de un cáncer de mama con sobreexpresión del HER2. Estas técnicas deben estar debidamente estandarizadas y las indicaciones deben depender del médico especialista ya que algunas son muy específicas.

Inmunohistoquímica

La tinción inmunohistoquímica (IHC) es la técnica basada en portaobjetos más utilizada para la prueba inicial del estado de HER2 en pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado. Se trata de una evaluación cuantitativa ya que la proteína HER2 se expresa en las células epiteliales de la mama. Los ensayos IHC se han considerado como la prueba principal para determinar el estado de HER2 y casi el 80 % de las pacientes con cáncer de mama diagnosticado. Es esencial establecer un procedimiento de IHQ estandarizado y un sistema de puntuación para proporcionar una interpretación significativa de una inmunotinción de HER2.

El ensayo IHC estandarizado tiene las siguientes ventajas: rutina patológica común, técnicas fáciles de tinción de portaobjetos, amplia disponibilidad y costo relativamente bajo; mientras que las limitaciones son la variación de los estándares de control del sistema para el almacenamiento, la duración, la fijación y las dificultades de una aplicación basada en un sistema de puntuación de portaobjetos semicuantitativa y subjetiva en la práctica clínica.

Los estudios han demostrado que, si el proceso microscópico, la incorporación, el proceso de tejido y el procedimiento de almacenamiento se realizan con cuidado, se puede lograr una correlación adecuada entre el estado de expresión de la proteína y los niveles de copia del gen. Por lo tanto, en entornos clínicos, los errores en las pruebas de HER2 mediante la técnica IHC surgen tanto de la diferencia en la correlación de la restauración del antígeno y la selección de los reactivos de tinción como de la variación en la puntuación del portaobjetos patológico.

Se ha recomendado que estas pruebas estén restringidas a laboratorios que realicen un mínimo anual de 250 controles IHC (y/o 100 pruebas FISH). Se confirmó que los centros que realizan un gran volumen de pruebas de HER2 dieron como resultado una mayor concordancia entre los resultados de IHC y FISH. A pesar del sistema de puntuación, cabe esperar varios errores adicionales en la interpretación de la IHQ. Para eliminar los resultados falsos positivos, los patólogos deben evitar cuidadosamente la lesión del tejido en la preparación, la puntuación de los bordes de la muestra, la tinción citoplásmica, el estado de metaplasia fibroquística y la enfermedad de focos intraductales (carcinoma ductal in situ). El sistema de análisis cuantitativo de imágenes puede reducir la variabilidad de laboratorio de las puntuaciones de los portaobjetos entre los patólogos, lo cual es importante en la microscopía de rutina (37).

Hibridación in situ fluorescente

La técnica de Hibridación in situ fluorescente (FISH) es realizada mediante el uso de sondas marcadas con fluorescencia es un ensayo de hibridación de ADN basado en portaobjetos basado en morfología para detectar la amplificación del gen HER2. Puede utilizar una sonda del cromosoma 17 (CEP17) como control interno. Estudios

previos demostraron que el enfoque de sonda única está altamente correlacionado con la prueba de sonda doble para los resultados de detección del estado del gen HER2 en el cáncer de mama, lo que sugiere que el valor de diagnóstico clínico de las dos técnicas es similar y la detección simultánea de HER2 y el cromosoma 17 podría aclarar el estado del gen HER2.

Desde una perspectiva social, FISH es un método de puntuación objetivo asequible, con las ventajas de dos señales del gen HER2, expresadas tanto en células benignas como malignas. Sin embargo, las limitaciones de la técnica FISH incluyen la mayor calidad para la calificación de portaobjetos, el uso de un microscopio fluorescente, un mayor costo de la prueba y más tiempo que la IHC. aunque todavía es discutible, varios expertos recomiendan encarecidamente FISH sobre IHC para definir el estado de HER2 para el cáncer de mama, ya que es más común y preciso. en general, la mayoría de las pruebas de HER2 (80-85 %) se realizan mediante IHC, y los resultados se definen como 0 y 1+: negativo, 2+: incierto y requiere más análisis FISH para confirmación, y 3+: positivo.

Los resultados negativos falsos de FISH son inusuales, pero pueden ocurrir cuando el patólogo no logra identificar las áreas amplificadas del gen HER2 con heterogeneidad. Dado que se publicaron las pautas de las pruebas de HER2 de la American Society of Clinical oncology (ASCO), generalmente se considera un valor de 2.0 para un punto de corte FISH positivo (38).

CISH e hibridación in situ con plata (SISH)

El enfoque CISH y el método SISH capturan las ventajas tanto de IHC como de FISH. Detecta el número de copias del gen HER2 usando una sola sonda HER2. El CISH fue aprobado por la FDA para evaluar la viabilidad del agente anti-HER2. Además, CISH tiene la correlación más baja con la tinción IHC 2 y la más alta con los resultados IHC 0, 1 y 3. Investigaciones anteriores han mostrado alrededor del 97-99% de concordancia entre CISH y FISH. Varios ensayos clínicos han definido los criterios como 3+ para la prueba IHC o tumores positivos para FISH; mientras que otros, como el ensayo Finland Herceptin (FinHer), se han basado en los resultados de CISH. Sin embargo, este método necesita más investigaciones en el futuro (39).

Estadaje

Para el diagnóstico de la paciente es importante establecer un estadaje con técnicas de imágenes adecuadas, ya que de acuerdo a ello se decidirá el tratamiento a seguir (40).

Tabla 1: The National Comprehensive Cancer Network. Clinical Guidelines.

Grupos de Estadificación Anatómica de la AJCC	
<p>The Anatomic Stage Group table should only be used in global regions where biomarker tests are not routinely available. Cancer registries in the U.S. must use the Clinical and Pathological Prognostic Stage Group tables for case reporting</p>	
Stage 0 Tis N0 M0	Stage IIIA T0 N2 M0
Stage IA T1 N0 M0	T1 N2 M0
Stage IB T0 N1mi M0	T2 N2 M0
Stage IIA T0 N1 M0	T3 N1 M0
T1 N1 M0	T3 N2 M0
T2 N0 M0	Stage IIIB T4 N0 M0
Stage IIB T2 N1 M0	T4 N1 M0
T3 N0 M0	T4 N2 M0
	Stage IIIC Any T N3 M0
	Stage IV Any T Any N M1
<p>Notes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. T1 includes T1mi 2. T0 and T1 tumors with nodal micrometastases (N1mi) are staged as Stage IB 3. T2, T3, and T4 tumors with nodal micrometastases (N1mi) are staged using the N1 category 4. M0 includes M0(i+) 5. The designation pM0 is not valid; any M0 is clinical 6. If a patient presents with M1 disease prior to neoadjuvant systemic therapy, the stage is considered Stage IV and remains Stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy 7. Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided the studies are performed within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression, and provided the patient has not received neoadjuvant therapy 8. Staging following neoadjuvant therapy is designated with “yc” or “yp” prefix to the T and N classification. There is no anatomic stage group assigned if there is a complete pathological response (pCR) to neoadjuvant therapy, for example, ypT0ypN0cM0. 	

Tratamiento

El tratamiento se establece de acuerdo al escenario en el cual se encuentra la enfermedad

Tratamiento Neoadyuvante

Se usa en la etapa localmente avanzada en los estadios IIB y hasta III, o también pueden darse en pacientes con un compromiso axilar temprano y con la finalidad de realizar una cirugía conservadora de mama.

Tratamiento adyuvante

La enfermedad presenta ganglios positivos o el tamaño tumoral es mayor a 1 cm, esta se puede realizar con quimioterapia citotóxica asociado a trastuzumab y se debe completar con tratamiento de trastuzumab por 1 año.

Tratamiento en enfermedad metastásica

Lo más recomendado es en base a un taxano asociado a trastuzumab y pertuzumab, ya que ha mejorado las tasas de respuesta, sin embargo, la adición de pertuzumab aumenta los efectos adversos. Sin embargo, no han sido suficiente para detener el avance de la enfermedad lo que ha dado paso a estudio de nuevas terapias target las cuales se va ampliar sobre su mecanismo de acción (41).

Trastuzumab

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor HER2 que previene la señalización de HER2 independiente del ligando. Fue aprobado inicialmente por la FDA para el cáncer de mama metastásico.

La duración óptima del tratamiento adyuvante con trastuzumab sigue siendo un tema importante. El ensayo HERA (BIG 01-01) se presentó en el Simposio de cáncer de mama de San Antonio de 2012 y fue publicado por Goldhirsch et al. El ensayo fue aleatorizado de fase III que involucró a 5102 mujeres con cáncer de mama temprano positivo para HER2 a trastuzumab (T) cada 3 semanas durante 1 año, trastuzumab (T) durante 2 años u observación. El cociente de riesgos instantáneos (HR) no ajustado para un evento en los brazos de 2 años frente a 1

año (T) fue de 0,99 (IC del 95 %: 0,85-1,14; $p = 0,86$). La supervivencia general (SG) en los dos brazos fue comparable [HR = 1,05 (IC del 95 %: 0,86-1,28; $p = 0,63$)] [10]. El punto final cardíaco primario (insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue comparable (1,0 % frente a 0,8 % para los brazos de 2 años y 1 año), pero el punto final cardíaco secundario (disfunción cardíaca asintomática) fue mayor en el brazo de 2 años (7,2 % frente a 4,1 %), lo que ilustra que, en este momento, el estándar de atención de 1 año de terapia con trastuzumab debe permanecer debido al aumento de eventos cardiotóxicos de la terapia más prolongada con trastuzumab junto con la falta de apoyo para cualquier beneficio adicional para el paciente en el 2- año brazo de tratamiento.

Por el contrario, el ensayo PHARE se diseñó para evaluar las ventajas de una terapia adyuvante con trastuzumab de menor duración. Los datos fueron respaldados por los resultados del ensayo FINHER que utilizó trastuzumab durante un período más corto. El ensayo FINHER mostró que 9 semanas de terapia con trastuzumab proporcionaron una magnitud similar de beneficio que el tratamiento estándar de atención de 1 año. Por lo tanto, el Instituto Nacional del Cáncer de Francia inició un ensayo aleatorizado de no inferioridad con el objetivo de comparar una exposición más corta de trastuzumab de 6 meses frente a la estándar de 12 meses; 3382 pacientes fueron aleatorizados a 6 o 12 meses de trastuzumab. Lamentablemente, los resultados no fueron concluyentes con respecto a la no inferioridad ($p = 0,14$). (42)

Por último, Romond et al. presentaron el análisis conjunto final de supervivencia global del NCCTG N9831 y NSABP. Este estudio se basó en un ensayo de dos brazos de 2028 mujeres que recibieron doxorubicina/ciclofosfamida seguida de paclitaxel en comparación con 2018 mujeres que recibieron doxorubicina/ciclofosfamida seguida de paclitaxel más trastuzumab.

A los 10 años, la supervivencia libre de enfermedad fue del 73,7 % con doxorubicina/ciclofosfamida seguida de paclitaxel más trastuzumab frente al 62,2 % con doxorubicina/ciclofosfamida seguida de paclitaxel para una mejora absoluta del 11,5 % y una reducción del riesgo del 40 % ($p < 0,0001$) principalmente relacionada a las recurrencias distantes más altas que ocurrieron en el brazo sin trastuzumab. Del mismo modo, la supervivencia global a los 10 años fue del 84 %

frente al 75,2 % para una mejora absoluta del 8,8 % y una reducción del riesgo del 37 % ($p < 0,0001$) (43).

Pertuzumab

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio II de la proteína HER2, esencial para la dimerización, mientras que trastuzumab se une al dominio IV. Pertuzumab inhibe eficazmente la dimerización de HER2/HER3 inducida por ligando, mientras que trastuzumab solo tiene un efecto menor en presencia de un ligando (44).

Según el estudio fase III APHINITY, el 63 % de la población del estudio que fueron asignados al azar para recibir pertuzumab (2400 pacientes) o placebo (2405 pacientes), tenían enfermedad con ganglios positivos y el 36 % tenía enfermedad con receptores de hormonas negativos. La recurrencia de la enfermedad ocurrió en 171 pacientes (7,1 %) en el grupo de pertuzumab y en 210 pacientes (8,7 %) en el grupo de placebo (razón de riesgo, 0,81; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,66 a 1,00; $P = 0,045$). Las estimaciones de las tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 3 años fueron del 94,1 % en el grupo de pertuzumab y del 93,2 % en el grupo de placebo. En la cohorte de pacientes con enfermedad con ganglios positivos, la tasa de supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 3 años fue del 92,0 % en el grupo de pertuzumab, en comparación con el 90,2 % en el grupo de placebo (razón de riesgo para un evento de enfermedad invasiva, 0,77; IC del 95 %, 0,62 a 0,96; $P = 0,02$). En la cohorte de pacientes con enfermedad con ganglios negativos, la tasa de supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 3 años fue del 97,5 % en el grupo de pertuzumab y del 98,4 % en el grupo de placebo (índice de riesgo para un evento de enfermedad invasiva, 1,13; IC del 95 %, 0,68 a 1,86; $P=0,64$). La insuficiencia cardíaca, la muerte cardíaca y la disfunción cardíaca fueron poco frecuentes en ambos grupos de tratamiento. La diarrea de grado 3 o superior ocurrió casi exclusivamente durante la quimioterapia y fue más frecuente con pertuzumab que con placebo (9,8 % frente a 3,7 %).

Pertuzumab mejoró significativamente el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad invasiva entre pacientes con cáncer de mama operable positivo para HER2 cuando se agregó a trastuzumab y quimioterapia (45).

Lapatinib

Se encuentra dentro del grupo de inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) que tiene actividad clínica en el cáncer de mama amplificado por HER2 in vitro. Los estudios han demostrado que lapatinib mejora los efectos del anticuerpo monoclonal trastuzumab, lo que sugiere mecanismos de acción parcialmente no superpuestos. Para diseccionar estos mecanismos, se estudiaron los efectos de lapatinib y trastuzumab sobre la expresión del receptor y la señalización del receptor y se identificó un nuevo mecanismo potencial para la actividad antitumoral mejorada de la combinación. Lapatinib, administrado solo o en combinación con trastuzumab a las células de cáncer de mama que sobreexpresan HER2 SKBR3 y MCF7-HER2, inhibió la fosforilación de HER2 y evitó la ubiquitinación del receptor y resultó en una marcada acumulación de receptores inactivos en la superficie celular.

Por el contrario, trastuzumab solo provocó una mayor fosforilación, ubiquitinación y degradación del receptor de HER2. Mediante inmunoprecipitación y técnicas de modelado computacional de proteínas, hemos demostrado que la acumulación de HER2 inducida por lapatinib en la superficie celular también da como resultado la estabilización de dímeros inactivos de HER2 homo- (HER2/HER2) y hetero- (HER2/EGFR y HER2/HER3). También se observó acumulación de HER2 inducida por lapatinib y regulación a la baja de HER2 mediada por trastuzumab in vivo, donde la combinación de los dos agentes desencadenó remisiones tumorales completas en todos los casos después de 10 días de tratamiento. La acumulación de HER2 en la superficie celular por lapatinib mejoró la citotoxicidad dependiente de trastuzumab mediada por el sistema inmunitario. Proponen que este es un nuevo mecanismo de acción de la combinación que puede ser clínicamente relevante y explotable en la terapia de pacientes con tumores HER2 positivos (46).

Trastuzumab emtansina (T-DM1)

Trastuzumab emtansina es un conjugado de fármaco-anticuerpo. Este consiste en un anticuerpo monoclonal el cual administra un fármaco citotóxico que destruirá la célula. Su mecanismo de acción se produce por la entrada del complejo HER2 -T-DM1 en la célula mediante endocitosis y luego se produce la liberación de maitansina inhibiendo el ensamblaje de los microtúbulos produciendo la muerte

celular. Otro mecanismo es que produce apoptosis de células mitóticas aberrantes. Esta unión no interfiere con los efectos del trastuzumab (47).

2.3 Definición de términos básicos

Factor de crecimiento epidérmico humano (EGF): Superfamilia de receptores localizados en la membrana plasmática que presentan actividad tirosina quinasa intrínseca (48).

Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2): El receptor está estructuralmente compuesto de un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio catalizador intracelular de tirosincinasa, esta proteína tiene un importante papel en el crecimiento y el desarrollo de una amplia variedad de células (49).

Adyuvancia: Tratamiento para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de que el cáncer vuelva.

Neoadyuvancia: Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía.

Tolerabilidad: Se refiere al grado de efectos adversos que puede tolerar una persona expuesta a un tratamiento.

Fenotipo: El fenotipo es cualquier característica detectable de un organismo (estructural, bioquímica, fisiológica o conductual) determinado por una interacción entre su genotipo y su medio ambiente (50).

Ligando: Los ligandos suelen ser pequeñas moléculas hidrofóbicas que pueden atravesar la membrana celular.

Apoptosis: Muerte celular programada.

Dimerización: Reacción química en la que dos moléculas que pueden ser similares o diferentes para formar un complejo activo funcionalmente.

Homodimerización: Unión de dos receptores similares en un complejo activo funcionalmente.

Heterodimerización: Unión de dos receptores diferentes en un complejo activo funcionalmente.

Protooncogén: Gen que participa en el crecimiento normal de las células. Las mutaciones (cambios) en un protooncogén pueden hacer que este se convierta en un oncogén, que puede hacer que se formen células cancerosas.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

H1. El uso de trastuzumab subcutáneo es seguro y bien tolerado como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas durante los años 2019-2021.

Hipótesis específicas

Los pacientes en tratamiento con trastuzumab subcutáneo presentan un mayor número de rash como evento adverso.

Aquellos con mayor número de dosis de trastuzumab como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas durante los años 2019-2021 tienen más posibilidad de presentar eventos adversos.

Los pacientes en tratamiento con trastuzumab subcutáneo no presentaron eventos adversos grado 5

3.2 Variables y su definición operacional

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORIA Y SUS VALORES	MEDIO DE VERIFICACION
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de melanoma,	Cuantitativa	Años	Razón	18 AL 100	HISTORIA CLINICA
Sexo	Sexo biológico	Cualitativa	Género	Nominal	- Masculino - Femenino	HISTORIA CLINICA
Lugar de nacimiento	Lugar donde la paciente nació	Cualitativa	Departament o de nacimiento	Nominal	Departament o del Perú: Ayacucho, Ica, Lima, etc.	HISTORIA CLINICA
Lugar de procedencia	Lugar donde la paciente reside	Cualitativa	Departament o de procedencia	Nominal	Departament o del Perú: Ayacucho, Ica, Lima, etc.	HISTORIA CLINICA
Fecha de diagnóstico	Fecha de diagnóstico (fecha de confirmación patológica - si el Dx se realizó	Cuantitativa	Fecha de biopsia	Razón	Fecha registrada en historia	HISTORIA CLINICA

	fuera considerar fecha de biopsia de OI)					
Fecha de cirugía	Fecha de intervención quirúrgica	Cuantitativa	Fecha de operación	Razón	Fecha registrada en historia	HISTORIA CLINICA
Fecha de inicio de tratamiento de trastuzumab SC	Fecha de aplicación de 1ra dosis de trastuzumab SC	Cuantitativa	Fecha de inicio de trastuzumab	Razón	Fecha registrada en historia	HISTORIA CLINICA
Fecha de cada dosis recibida	Fecha de aplicación de tratamiento	Cuantitativa	Fecha de dosis recibida	Razón	Fecha registrada en historia	HISTORIA CLINICA
Tolerabilidad	Registro de eventos adversos después de cada curso calificados según los criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.	Cualitativa	Efectos adversos relacionados al tratamiento	Nominal	- Grado 1 - Grado 2 - Grado 3 - Grado 4 - Grado 5	HISTORIA CLINICA
Recibió previamente trastuzumab EV	Determina si el paciente recibió trastuzumab EV previamente a la indicación de trastuzumab SC	Cualitativa	- Si - No	Nominal	- Si - No	HISTORIA CLINICA
Dosis previas recibidas de trastuzumab EV	Total de dosis recibidas previamente al tratamiento con trastuzumab vía SC	Cuantitativa	Número de dosis recibidas de trastuzumab	Razón	De 1 a la 17 dosis	HISTORIA CLINICA
Tratamiento completo	Determinar si el paciente recibió 18 cursos de trastuzumab	Cualitativa	si completo el tratamiento	Nominal	- Si - No	HISTORIA CLINICA
Motivo de suspensión	Registro de evento adverso que ocasionó la suspensión calificada según los criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.	Cualitativa	Causa que motivó la suspensión del tratamiento	Nominal	- Grado 1 - Grado 2 - Grado 3 - Grado 4 - Grado 5	HISTORIA CLINICA
Respuesta al tratamiento	Respuesta al tratamiento en base a sistema RECIST.	Cualitativa	respuesta obtenida con el tratamiento	Nominal	- Respuesta completa - Respuesta parcial - Enfermedad - Progresión	HISTORIA CLINICA

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

El presente estudio es de tipo analítico, correlacional debido a que se evaluará cómo se comportan las variables; retro prospectivo ya que se recopilará información registrada previamente; y transversal porque se ejecutará en un solo momento.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo.

Población de estudio

La población de estudio estará constituida por las pacientes mujeres de 18 años a más con diagnóstico de cáncer de mama temprano HER 2 positivo que hayan recibido por lo menos 1 dosis de trastuzumab vía SC en los años 2019 -2021

Tamaño de la muestra

La muestra es de 72 pacientes según la base de datos del área de quimioterapia del Instituto Nacional de Enfermedad Neoplásicas.

Muestreo o selección de la muestra

El muestreo va a ser no probabilístico por conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes mujeres de 18 años a más con diagnóstico de cáncer de mama temprano HER 2 positivo que hayan recibido por lo menos 1 dosis de trastuzumab vía SC durante los años 2019-2021.

Criterios de exclusión

Antecedente de otra enfermedad oncológica

Historias incompletas

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

La información fue recogida directamente de las historias clínicas de los pacientes que tienen como diagnóstico cáncer de mama HER2 positivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se indagaron datos con respecto a edad, sexo, efectos adversos relacionados al tratamiento.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Evaluación de la tolerabilidad y seguridad: Revisión de registros médicos a través de las historias clínicas en la plataforma SIS INEN. Se analizarán los eventos adversos (EA) y los EA graves (SAE) durante el período de tratamiento hasta 28 días después del último tratamiento y se calificarán según los criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.

Se empleará el software (SPSS, Chicago, IL, USA). Revisión de registros médicos a través de las historias clínicas en la plataforma SIS INEN. La información será recolectada en un formulario y la base de datos en el software Excel.

Evaluación de la SLP y SG: Se revisará los registros médicos a través de las historias clínicas en la plataforma SIS INEN donde se haya documentado progresión de enfermedad clínica, radiológica o patológica desde la fecha del diagnóstico.

Se revisará la fuente del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC) para determinar el estado del paciente. La información será recolectada en un formulario y la base de datos en el software Excel.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Para el análisis estadístico se utilizará el programa informático SPSS 12.0.0

El análisis de los datos incluirá:

Descripción de la distribución y frecuencia de cada una de las variables.

Estudio de la asociación de variables cualitativas dicotómicas mediante el test Chi-Cuadrado o exacta de Fisher.

Toda evaluación estadística se realizará a un nivel de significación de 5% o nivel de confiabilidad de 95%.

4.5 Aspectos éticos

El siguiente estudio no presenta implicaciones éticas, la información de los pacientes no será divulgada y se tomará de las historias clínicas

CRONOGRAMA

Fases/Meses	2022											
Meses	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Reunión de coordinación				X								
Selección de pacientes				X								
Recolección de datos clínicos de casos retrospectivos					X	X						
Ingreso en la Base de Datos							X					
Análisis de datos								X				
Informe Final									X			

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	300.00
Impresiones	400.00
Logística	200.00
Traslados	300.00
Otros	300.00
TOTAL	1 500.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Meza DEP, Pe IP, Rojas DEP, Día DE, Jose D, Vilca R. DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADÍSTICA DEL CÁNCER INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS. :173.
3. Mazzotta M, Krasniqi E, Barchiesi G, Pizzuti L, Tomao F, Barba M, et al. Long-Term Safety and Real-World Effectiveness of Trastuzumab in Breast Cancer. *J Clin Med.* 18 de febrero de 2019;8(2):254.
4. Hartkopf AD, Brendel MH, Wallwiener M, Taran FA, Brucker S, Grischke EM. Trastuzumab Administration in Patients with Metastatic Breast Cancer – Experience of a Large University Breast Center. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* junio de 2014;74(6):563-8.
5. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X, Ahn JS, Melichar B, Chen SC, et al. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients With ERBB2-Positive Early Breast Cancer. *JAMA Oncol.* mayo de 2019;5(5):e190339.
6. Jackisch C, Hegg R, Stroyakovskiy D, Ahn JS, Melichar B, Chen SC, et al. HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* julio de 2016;62:62-75.
7. Lopez-Tarruella S, Echavarria I, Jerez Y, Herrero B, Gamez S, Martin M. How we treat HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol.* marzo de 2022;18(8):1003-22.
8. Perou Comprehensive molecular portraits of human breast tumors - PMC [Internet]. [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465532/>

9. Genuino AJ, Chaikledkaew U, The DO, Reungwetwattana T, Thakkinstian A. Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 9 de julio de 2019;12(8):815-24.
10. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. febrero de 2001;2(2):127-37.
11. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. septiembre de 2001;37 Suppl 4:S3-8.
12. Drebin JA, Link VC, Stern DF, Weinberg RA, Greene MI. Down-modulation of an oncogene protein product and reversion of the transformed phenotype by monoclonal antibodies. *Cell*. julio de 1985;41(3):697-706.
13. Waller CF, Möbius J, Fuentes-Albuero A. Intravenous and subcutaneous formulations of trastuzumab, and trastuzumab biosimilars: implications for clinical practice. *Br J Cancer*. 12 de abril de 2021;124(8):1346-52.
14. Jackisch C, Müller V, Dall P, Neumeister R, Park-Simon TW, Ruf-Dördelmann A, et al. Subcutaneous Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer – Evidence and Practical Experience in 7 German Centers. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. junio de 2015;75(6):566-73.
15. Pivot X, Verma S, Fallowfield L, Müller V, Lichinitser M, Jenkins V, et al. Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefHer study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. noviembre de 2017;86:82-90.
16. Gligorov J, Ataseven B, Verrill M, Laurentiis MD, Jung KH, Azim HA, et al. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients. *Eur J Cancer*. 1 de septiembre de 2017;82:237-46.

17. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* septiembre de 2012;13(9):869-78.
18. Jacquin JP, Uwer L, Savignoni A, Ferrero JM, Lortholary A, Solub D, et al. Safety profile of subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer: The French HERmione non-interventional prospective study. *Breast Off J Eur Soc Mastology.* 18 de octubre de 2019;49:1-7.
19. Hedayati, E., Fracheboud, L., Srikant, V., Greber, D., Wallberg, S., & Linder Stragliotto, C. (2019). Economic benefits of subcutaneous trastuzumab administration: A single institutional study from Karolinska University Hospital in Sweden. *PLoS One*, 14(2), e0211783.
20. Idrogo Tafur, H. (2019). Trastuzumab endovenoso y subcutáneo sobre cardiotoxicidad de pacientes con cáncer de mama, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte.
21. Denys, H., Martinez-Mena, C. L., Martens, M. T., D'Hondt, R. G., Graas, M. P. L., Evron, E., ... & Van Steenberghe, M. M. (2020). Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab at home administration, results of the phase IIIb open-label BELIS study in HER2-positive early breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 181(1), 97-105.
22. Pimentel, F. F., Morgan, G., Tiezzi, D. G., & de Andrade, J. M. (2018). Development of new formulations of biologics: expectations, immunogenicity, and safety for subcutaneous trastuzumab. *Pharmaceutical medicine*, 32(5), 319-325.
23. Zambetti, M., Montemurro, F., Morandi, P., Zamagni, C., Brandes, A. A., Bisagni, G., ... & Gianni, L. (2018). Safety profile of subcutaneous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer: primary analysis of the SCHEARLY study. *European Journal of Cancer*, 105, 61-70.

- 24.- Tan, A. R., Im, S. A., Mattar, A., Colomer, R., Stroyakovskii, D., Nowecki, Z., ... & FeDeriCa study group. (2021). Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 22(1), 85-97.
25. Jung, K. H., Ataseven, B., Verrill, M., Pivot, X., De Laurentiis, M., Al-Sakaff, N., ... & Azim, H. A. (2018). Adjuvant subcutaneous trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: Subgroup analyses of safety and active medical conditions by body weight in the SafeHer Phase III Study. *The oncologist*, 23(10), 1137-1143.
26. Wynne, C., Harvey, V., Schwabe, C., Waaka, D., McIntyre, C., & Bittner, B. (2013). Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: a phase I/Ib trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positive breast cancer. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 53(2), 192-201.
27. Cicin, I., Oukkal, M., Mahfouf, H., Mezlini, A., Larbaoui, B., Ahmed, S. B., ... & Özgüroğlu, M. (2022). An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase IIIb Study with Subcutaneous Administration of Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer to Evaluate Patient Satisfaction. *European Journal of Breast Health*, 18(1), 63.
28. O'Shaughnessy, J., Sousa, S. P., Cruz, J., Fallowfield, L. J., Auvinen, P., Pulido, C., ... & Stamatovic, L. (2020). 800 Patient (pt) preference and satisfaction with the subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in pts with HER2-positive early breast cancer (HER2+ eBC): Interim analysis of the open-label, randomised cross-over PHranceSCa study. *Annals of Oncology*, 31, S42.
29. Kuemmel, S., Tondini, C. A., Abraham, J., Nowecki, Z., Itrych, B., Hitre, E., Karaszewska, B., Juárez-Ramiro, A., Morales-Vásquez, F., Pérez-García, J. M., Cardona-Huerta, S., Monturus, E., Sequi, M., Restuccia, E., Benyunes, M., & Martín, M. (2021). Subcutaneous trastuzumab with pertuzumab and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer: Final analysis of MetaPHER, a phase IIIb single-arm safety study. *Breast cancer research and treatment*, 187(2), 467-476. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06145-3>

30. Wong, C. Y., Leung, R., Kwok, G. W., Tsang, J., Li, B., Yau, T., & Chiu, J. (2022). Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab and intravenous pertuzumab as adjuvant treatment for HER2 positive breast cancer: a pilot study. *Postgraduate medical journal*, 98(1163), 666-669. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-140319>
31. Ten Tije, A. J., van Steenis, S., Briers, J., & Elsten, E. M. P. (2020). 223P Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab (H SC) self-administered at home via single-use injection device (SID) in patients (pts) with HER2-positive early breast cancer (EBC): Primary and final analysis of the open-label, phase IIIB HOMERUS study. *Annals of Oncology*, 31, S330.
32. Woodward, N., De Boer, R. H., Redfern, A., White, M., Young, J., Truman, M., & Beith, J. (2019). Results from the first multicenter, open-label, phase IIb study investigating the combination of pertuzumab with subcutaneous trastuzumab and a taxane in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (SAPPHIRE). *Clinical Breast Cancer*, 19(3), 216-224.
33. Stefanou, D., Kokkali, S., Tripodaki, E. S., Drizou, M., Magou, E., Zylis, D., ... & Ardavanis, A. (2018). Subcutaneous trastuzumab combined with pertuzumab and docetaxel as first-line treatment of advanced HER2-positive breast cancer. *Anticancer Research*, 38(11), 6565-6569.
34. De Sanctis, R., D'Antonio, F., Agostinetto, E., Marinello, A., Masci, G., Zuradelli, M., ... & Santoro, A. (2018). Real-life data on the cardiac toxicity of adjuvant fixed-dose subcutaneous trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *Annals of Oncology*, 29, viii71.
35. Figueroa-Magalhães, M. C., Jelovac, D., Connolly, R. M., & Wolff, A. C. (2014). Treatment of HER2-positive breast cancer. *The Breast*, 23(2), 128-136.
36. Schramm, A., De Gregorio, N., Widschwendter, P., Fink, V., & Huober, J. (2015). Targeted therapies in HER2-positive breast cancer-a systematic review. *Breast care*, 10(3), 173-178.

37. Wang, J., & Xu, B. (2019). Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Signal transduction and targeted therapy*, 4(1), 1-22.
38. Niño, L. A. G., Garavito, A. Á., Jaramillo, C. E., Velásquez, S. J., Corcho, R. D. S., & Bernal, B. H. A. (2007). Cáncer de mama: HER2/neu, métodos diagnósticos y consideraciones clínicas. *Rev Colomb Cancerol*, 11(1), 40-57.
39. Petronila Cubas, C. (2021). Análisis de las características clínicas y pronósticas de pacientes con cancer de mama HER2 positivo diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- 40.- The National Comprehensive Cancer Network. Clinical Guidelines. Recuperado el 10 de septiembre de 2022, de https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-spanish-adaptation.pdf
- 41.- Patel, A., Unni, N., & Peng, Y. (2020). The changing paradigm for the treatment of HER2-positive breast cancer. *Cancers*, 12(8), 2081.
42. Incorvati, J. A., Shah, S., Mu, Y., & Lu, J. (2013). Targeted therapy for HER2 positive breast cancer. *Journal of hematology & oncology*, 6(1), 1-9.
43. Romond EH, Suman VJ, Jeong JH: Trastuzumab más quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama positivo para HER2: análisis conjunto final planificado de supervivencia general (SG) de NSABP B-31 y NCCTG N9831. *Cáncer Res.* 2012, 72 (24 suplementos): 105s-San Antonio Breast Conference Abstracts 2012
44. Capelan, M., Pugliano, L., De Azambuja, E., Bozovic, I., Saini, K. S., Sotiriou, C., ... & Piccart-Gebhart, M. J. (2013). Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Annals of oncology*, 24(2), 273-282.
45. Von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M., Viale, Baselga, J. (2017). Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(2), 122-131.

46. Voigtlaender, M., Schneider-Merck, T., & Trepel, M. (2018). Lapatinib. Small molecules in oncology, 19-44.
47. Barok, M., Joensuu, H., & Isola, J. (2014). Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. Breast cancer research, 16(2), 1-12.
- 48.- Lahera Sánchez, T., & González Hernández, O. J. (2010). El receptor del factor de crecimiento epidérmico y su papel en el desarrollo tumoral. Revista Habanera de Ciencias Médicas, 9(2), 172-180.
- 49.- Bernal, E. T., López, A. M., Martínez, J. C. A., Bravo, F. S., Brito, L. S., & Lozano, Y. P. (2015). Evolución de los pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/Neu) en el Hospital del Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP). Gaceta Mexicana de Oncología, 14(6), 319-322.
- 50.- Zerón, A. (2011). Biotypes, phenotypes and genotypes. What type are we?(Part II). Revista Mexicana de Periodontología, 2(1), 22-33.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Cuál es la seguridad y tolerabilidad de trastuzumab subcutáneo como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas durante los años 2019-2021?</p>	<p>Objetivo general: Determinar la seguridad y tolerabilidad de trastuzumab subcutáneo como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama her2 positivo en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas durante los años 2019-2021.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Describir las características demográficas y los antecedentes epidemiológicos de las pacientes con cáncer de mama her2 positivo en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas durante los años 2019-2021. - Determinar los principales efectos adversos presentados de las pacientes con cáncer de mama her2 positivo en tratamiento con trastuzumab subcutáneo en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas durante los años 2019-2021. - Determinar la respuesta de las pacientes con cáncer de mama her2 positivo en tratamiento con trastuzumab subcutáneo en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas durante los años 2019-2021. 	<p>Hipótesis general:</p> <p>El uso de trastuzumab subcutáneo es seguro y bien tolerado como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas durante los años 2019-2021.</p>	<p>Estudio analítico. Retrospectivo, transversal.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio estará constituida por las pacientes mujeres de 18 años a más con diagnóstico de cáncer de mama temprano HER 2 positivo que hayan recibido por lo menos 1 dosis de trastuzumab vía SC en los años 2019 -2021. - Para el procesamiento de datos se utilizará el programa SPSS versión 12 y Excel 2018. - El análisis de los datos incluirá: - Descripción de la distribución y frecuencia de cada una de las variables. - Estudio de la asociación de variables cualitativas dicotómicas mediante el test Chi-Cuadrado o exacta de Fisher. - Toda evaluación estadística se realizará a un nivel de significación de 5% o nivel de confiabilidad de 95%. 	<p>Revisión de registros médicos a través de las historias clínicas en la plataforma SIS INEN. Se analizarán los eventos adversos (EA) y los EA graves (SAE) durante el periodo de tratamiento hasta 28 días después del último tratamiento y se calificarán según los Criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0. Se empleará el software (SPSS, Chicago, IL, USA). Revisión de registros médicos a través de las historias clínicas en la plataforma SIS INEN. La información será recolectada en un formulario y la base de datos en el software Excel.</p>

2. Instrumento de recolección de datos

Datos epidemiológicos			
DNI		HC	
Fecha de nacimiento		Lugar de nacimiento	
Lugar de procedencia		Sexo	
Estadía			
T (mm)		Número de ganglios	
M		EC	
Estudio anatómico- patológico del primario			
Histología de primario		Fecha de inicio de tratamiento	
Tipo de tratamiento	1. Trastuzumab SC	Dosis previas recibidas de trastuzumab EV	
Tolerabilidad	Registro de eventos adversos según los criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE)	Tratamiento completo	
Motivo de suspensión		Respuesta al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa • Respuesta parcial • Enfermedad estable • Progresión