

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN- MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

HOSPITAL BERTHA CALDERÓN ROQUE



Tesis para optar al título de especialista en Ginecología y Obstetricia

**Evolución de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del
Hospital Bertha Calderón 2016 a 2017.**

Autor: Dra. Xochilt de los Ángeles Selva Aguirre
Médico Residente de IV de Ginecoobstetricia

Tutor: Dr. Wagner Espinoza
Especialista en Medicina Interna
Sub Especialista en Oncología Medica

CD361^SE469^2019

Marzo 2019, Managua, Nicaragua

DEDICATORIA

Le dedico a Dios, quien me iluminó, me guió y me fortaleció en estos años de aprendizaje.

A mi familia, quienes han sido mi inspiración, mi fuerza en este camino, quienes me han demostrado su apoyo y son el motivo de mi vida.

A mis maestros, todos los que de una u otra forma han participado en mi proceso de formación, de aprendizaje, han contribuido en moldear mis conocimientos, aptitudes y destrezas.

A los pacientes quienes son nuestra fuente de conocimientos, lecciones de vida y nuestra razón de ser.

AGRADECIMIENTO

Es preciso agradecer la culminación de esta etapa de mi vida profesional:

A Dios, mi guía y protector, fortaleza, fuente de vida e inspiración

Agradezco a mis padres: Miguel Ángel Selva y Angela María Aguirre, quienes gracias a sus grandes esfuerzos y sacrificios estoy ahora en este punto de mi vida.

A Dra. Carolina Amoretty, por su amistad, guía, apoyo incondicional y ejemplo a seguir.

A mi tutor, Dr. Wagner Espinoza, por su enseñanza, su contribución en mi proceso de formación, su dedicación y apoyo en la realización de este trabajo.

Y, por último, pero no menos importante, a cada uno de mis maestros que durante el proceso de aprendizaje dedicaron su amor, paciencia y dedicación en mi formación como profesional y humanidad.

Opinión del tutor:

Por medio de la presente, hago constar de la legitimidad, coherencia metodológica, calidad estadística y veracidad de los datos para uso exclusivo y con carácter científico de la investigación de Tesis monográfica titulada: "Evolución de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón 2016 a 2017" elaborado por la Dra. Xochilt de los Ángeles Selva Aguirre, la cual cumple con las normas internacionales de buenas prácticas clínicas y parámetros de calidad necesario para su defensa de tesis, como requisito para optar al título que otorga la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN- Managua como especialista en Ginecología y obstetricia.

Se extiende la presente constancia en tres tantos del mismo tenor, en la ciudad de Managua a los 4 días del mes de marzo del presente año.

Atte.

Dr. Wagner Espinoza

Especialista en Medicina Interna

Subespecialista en Oncología Médica

RESUMEN

Con el objetivo de describir la evolución de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón Roque 2016 a 2017, se realizó un estudio, descriptivo, observacional, retrospectivo. Fueron analizados los datos sobre las características sociodemográficas, antecedentes reproductivos, diagnóstico anatomopatológico, con el fin de estadificar a las pacientes, y el manejo brindado a cada uno de ellas. Los análisis estadísticos efectuados fueron descriptivos, análisis de frecuencia e intervalos de confianza, se realizó gráficos tipo pastel, barras y gráfico de caja y bigotes. Del análisis y discusión de los resultados obtenidos, se alcanzaron las siguientes conclusiones: las edades más frecuentes fueron mayor de 51 años en un 59.68%, con una media de 53 años, el tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante con 96.8%, con grado moderado de diferenciación en un 88.71%. el estadio clínico en el que se encontraron las pacientes fue el II B en un 27.42%, el 54.84% de las pacientes siguieron la secuencia de tratamiento manejo neoadyuvante, cirugía y adyuvancia. El 40.32% presentaron actividad tumoral predominando la recurrencia con un 22.58% con afectación ganglionar en un 8.06%. al momento del estudio 24.19% de las pacientes ya habían fallecido.

Palabras clave: Cáncer de mama, Her 2, recurrencia

INDICE

RESUMEN.....	vi
I. INTRODUCCIÓN.....	01
II. ANTECEDENTES.....	03
III. JUSTIFICACIÓN.....	05
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	06
V. OBJETIVOS.....	07
VI. MARCO TEÓRICO.....	08
6.1 Factores de riesgo.....	08
6.2 Diagnóstico.....	09
6.3 Inmunohistoquímica.....	13
6.4 Evolución.....	17
6.5 Tratamiento.....	17
VII. DISEÑO METODOLÓGICO.....	20
7.1 Tipo de estudio.....	20
7.2 Área de estudio.....	20
7.3 Universo y muestra.....	20
7.4 Matriz de operacionalización.....	21
7.5 Métodos, técnicas e instrumento para la recolección de datos.....	21
7.6 Procedimientos para la Recolección de Datos e Información.....	22
7.7 Plan de Tabulación y Análisis Estadístico	22
VIII. RESULTADOS.....	30
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	47
X. CONCLUSIONES.....	49
XI. RECOMENDACIONES.....	50
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	51
ANEXOS.....	54

VII. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres de las Américas. Cada año se producen en la Región más de 462.000 casos nuevos. En las mujeres de América Latina y el Caribe, el cáncer de mama supone el 27% de los nuevos casos y el 16% de las muertes por cáncer. Se espera que para el 2030 se produzca un aumento del cáncer de mama en las Américas, con unos 572,000 casos nuevos y unas 130,000 muertes. (OMS, 2018). Según la OMS, los países con un PIB (producto interno bruto) más bajo, como Haití, Nicaragua y Honduras, presentan una muerte por cada 2,5 casos de cáncer de mama.

En el Hospital Bertha Calderón según las bases de datos del área de oncología para el año 2016 se diagnosticaron 254 casos nuevos. A mediados de dicho año fue el inicio de la realización de la inmunohistoquímica (IHQ) en el 100% de los casos del Hospital, que consiste en un estudio histopatológico fundamentado en inmunotinción que genera la formación del complejo antígenoanticuerpo. Este método determina varios subtipos de cáncer de mama, que se diferencian en su patrón de expresión genética. El uso de IHQ, ejerce un impacto sobre el pronóstico, tratamiento y supervivencia de las pacientes con patología mamaria maligna por ofrecer una visión del riesgo y la terapéutica a seguir.

La expresión de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y del receptor HER2 son los principales parámetros que se utilizan desde un punto de vista clínico para la clasificación molecular. Las opciones de tratamiento para el cáncer de mama varían en función de estos marcadores de superficie tumoral y de los factores clínicos, incluyendo la quimioterapia, terapia hormonal, terapia biológica o una combinación de los mismos. Los tumores de mama HER2-positivos representan aproximadamente el 20% de todos los casos de cáncer de mama y están asociados con un peor pronóstico.

En un estudio realizado en México realizado por Quevedo, Landa en el año 2016, que se titula HER 2 y cáncer de mama localmente avanzado encontraron la sobreexpresión de HER 2 en un 19.7%, con una recaída a los 5 años de 36% de los casos, sin reportar defunciones. Todas las pacientes recibieron terapia blanco. (Quevedo, Landa, & García, 2016)

Dado la información acerca del marcador HER 2 y que se encuentra asociado a mal pronóstico, se pretende conocer la evolución clínica de las pacientes que sobreexpresaron dicho marcador diagnosticado en el Hospital Bertha Calderón Roque.

En este estudio se analizaron 62 casos las cuales fueron diagnosticadas y tratadas en el Hospital Bertha Calderón, se obtuvieron datos para realizar análisis estadístico y conocer su evolución clínica, dado que estas pacientes aún no reciben terapia específica, y comparar dichos hallazgos con datos a nivel internacional.

VIII. ANTECEDENTES

Un estudio realizado en Venezuela, por la Dra. María Antonieta Rodríguez en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, titulado “Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama con sobre-expresión del Her-2/neu” en el período 2006 a 2012, incluye 276 pacientes de estas 56 sobreexpresaron el oncogén Her 2 (20.2%), en donde se encontró un rango de edad de 46 a 50 años en un 23.21% con una mediana de 49.8 años. Según estado posmenopáusico ocupa el 62.5% de las pacientes, el grupo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante con 92.8% siendo el 60.71% de estas moderadamente diferenciado. Se realizó clasificación molecular concluyendo que el 62.5% de las pacientes eran HER-2 positivo con receptores hormonales negativos y el 37.4% eran del subtipo luminal B. El 50% de las pacientes fueron manejadas con neoadyuvancia seguido de cirugía y adyuvancia. (Guerra, 2014)

Se realizó una revisión del año 2009 a 2014 en el Hospital del Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP), en México, cuyo objetivo es conocer la evolución de las pacientes que sobreexpresaron el gen HER 2, en el cual incluyeron 238 pacientes, encontrando 51 pacientes positivas para HER 2/Neu que equivale al 27.2%, con un rango de edad de 30 a 91 años con una media de edad de 56 años. Según estadio clínico predominó III A con 25.4% seguido de II B, de las 51 pacientes 11 (21.56%) presentaron recurrencias, y el sitio de metástasis que predominó fue a Sistema nervioso central y piel. (Tellez Bernal , Mendoza Lopez , & Alonso Martinez , 2015)

Se realizó otro estudio en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE, México titulado “HER-2/neu en cáncer localmente avanzado” donde realizaron una cohorte histórica de pacientes con cáncer de mama diagnosticados y tratados entre los años 2008 a 2014, incluyendo 182 pacientes en donde 36 de ellas (19.7%) expresaban el oncogén HER 2-neu con una edad mayor de 50 años en el 64% de los casos positivos. Del total de pacientes con sobreexpresión positiva el 36% presentaron recaída cuyo sitio principal fue el óseo, seguido de pulmón. (Quevedo, Landa, & García, 2016)

En el año 2017 se realizó un estudio titulado “Perfil inmunohistoquímico en mujeres atendidas en el Hospital Bertha Roque en el periodo de enero 2016 a enero 2017”. Realizado por la Dra. Poveda J. En donde se estudiaron 43 pacientes de estas el 30.2% presentaron HER 2 positivo y predominio en las edades de 56 a 65 años. Y en estadio III A. (Poveda, 2017)

Un último estudio realizado en la misma unidad en el año 2018 por el D. Tercero R. titulado “Comportamiento clínico, histológico y molecular e influencia de los marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento de las pacientes atendidas con cáncer de mama en el servicio de gineco oncología del Hospital Bertha Calderón entre enero 2017 a diciembre 2017”. En el cual se estudiaron 125 pacientes en donde 18.4% expresaron HER 2 positivo predominando la edad de 46 a 55 años y en estadio III B, las cuales posterior a procedimiento quirúrgico no recibieron terapia blanco. (Tercero , 2017)

IX. JUSTIFICACIÓN

Originalidad: Este es el primer trabajo que se realiza incluyendo todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama dentro del ministerio de salud, y en el hospital de referencia nacional, dado que desde el 2016 existe inmunohistoquímica dentro del sistema público. Los estudios anteriores eran basados en grupos pequeños a los que se le lograba realizar el estudio con apoyo externo.

Conveniencia institucional: El realizar este estudio a todos los casos conocemos cual es la incidencia de la paciente de nuestra institución, y las características de este tipo de paciente y su evolución con los tratamientos disponibles para servir de punto de partida para desarrollar estrategias para mejorar.

Relevancia Social: Al conocer las dificultades en el manejo de este grupo especial de paciente se podrán hacer intervenciones que mejoran la calidad de atención y por ende su calidad de vida.

Valor Teórico: Por su aporte científico al mundo académico y del servicio de salud y por consiguiente al desarrollo de la salud pública del país.

Relevancia Metodológica: Dado ser el primer estudio será una base para continuar investigaciones sobre este tema.

Importancia e implicaciones prácticas económico, social y productiva: A pesar que este grupo ha sido estudiado ampliamente en otros países con este estudio obtenemos datos de nuestro país de acuerdo a nuestra cultura e idiosincrasia, y con ello realizar cambios en la atención de salud si lo amerita, con el objetivo de mejorar la calidad de atención y calidad de vida de nuestras pacientes.

X. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Caracterización: El cáncer de mama en la actualidad ocupa el segundo lugar de incidencia a nivel mundial, con una estimación de 1.67 millones de nuevos casos diagnosticados. Se considera que una de cada ocho mujeres tendrá cáncer de mama en algún momento de su vida y una de cada cinco mujeres con cáncer mamario morirá a causa de la enfermedad. Siendo más agresivo los que sobreexpresan HER-2, con una incidencia de este hasta un 20%.

Delimitación: En el hospital Bertha Calderón Roque para el año 2016 se inicia a realizar la inmunohistoquímica al 100% de las pacientes con cáncer de mama, en dicho año se atendieron aproximadamente 254 casos nuevos, la mayoría en estadio III B, del cual se desconoce su estado actual.

A partir de esto nos planteamos ¿Cuál es la evolución de las pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón Roque 2016 a 2017?

Sistematización

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas y reproductivas de las pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón Roque 2016 a 2017?
2. ¿Cuál es el estadio clínico y que características anatomopatológicas presentaron las pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón Roque 2016 a 2017?
3. ¿Cuál fue el tratamiento brindado a las pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón Roque 2016 a 2017?
4. ¿Cuál es la evolución que presentaron las pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón Roque 2016 a 2017?

XI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir la evolución de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón Roque 2016 a 2017.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características sociodemográficas y reproductivas de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón Roque 2016 a 2017.
2. Conocer el estadio clínico y las características anatomopatológicas de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón Roque 2016 a 2017.
3. Conocer el tratamiento brindado a las pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón Roque 2016 a 2017.
4. Describir el estado actual de las pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo al momento del estudio del Hospital Bertha Calderón Roque 2016 a 2017.

XII. MARCO TEÓRICO

En nuestro país este tipo de cáncer constituye la segunda causa de muerte por cáncer del aparato reproductivo después del cáncer de cuello uterino, con una tasa de incidencia anual estandarizada por edad de 31.5 y de mortalidad de 23 por cada 100,000 mujeres. Sin embargo, estas tasas están aumentando al igual que en otras partes del mundo. (Movicancer , 2018)

Los tumores de mama HER2-positivos representan aproximadamente el 20% de todos los casos de cáncer de mama y están asociados con un peor pronóstico. Sin embargo, la aparición de las terapias anti-HER2 específicas ha mejorado el control de la enfermedad y la supervivencia en estos pacientes. (Sánchez , 2015)

6.1 Factores de Riesgo

En más del 50% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no presentan un factor de riesgo definido, se considera una afectación multifactorial.

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo del cáncer de mama los podemos dividir en:

A) Biológicos:

- Sexo femenino.
- Envejecimiento: a mayor edad mayor riesgo.
- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas.
- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar in situ por biopsia.
- Vida menstrual mayor de 40 años (menarquía antes de los 11 años y menopausia después de los 55 años).
- Densidad mamaria.
- Ser portador de los genes BRCA1 o BRCA2.

B) Iatrógenos o ambientales:

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o el crecimiento (in útero, en la adolescencia).

- Radioterapia en el tórax.

C) Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos:

- Nulípara
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.
- Terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de 5 años.

D) Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida:

- Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.
- Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans.
- Obesidad.
- Sedentarismo.
- Consumo de alcohol mayor de 15 g/día.
- Tabaquismo.

(Cárdenas Sanchez & colaboradores, 2017)

12.2

Diagnóstico

a. Clínica

El cáncer de mama en etapas iniciales se presenta de manera subclínica en la mayoría de los casos, otra forma de presentación común es como un tumor no doloroso que hasta en 30% se asocia a adenopatías axilares. Los tumores avanzados representan hasta un 70 % de los casos, en donde ya hay alteraciones cutáneas y compromisos de ganglios supra e infraclaviculares. Por eso es importante orientar a las mujeres a realizarse autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años y un examen clínico mamario anual a partir de los 25 años. (Cárdenas Sanchez & colaboradores, 2017)

b. Estudios de imagen

Mamografía. Es el estudio angular de la patología mamaria con una sensibilidad del 80-95%. El uso de mastografía digital mejora la sensibilidad diagnóstica si se trata de mamas densas.

El ultrasonido es una herramienta complementaria para diferenciar masas quísticas de sólidas, para caracterizar lesiones benignas y malignas y como guía para la realización de biopsias de lesiones no palpables.

La imagen por resonancia magnética (IRM) tiene sensibilidad diagnóstica de 94 a 100%, pero baja especificidad (37 a 97%) y valor predictivo positivo de 44 a 96%. De alto costo.

Tomografía por emisión de positrones (PET) Imagen diagnóstica que combina tomografía computarizada (TC) con medicina nuclear (PET) y permite de forma simultánea un estudio no sólo morfológico sino también molecular (metabólico) con la localización precisa de una lesión metastásica, previa inyección endovenosa de un radiotrazador, por lo general 18-fluorodesoxiglucosa (FDG). La PET/TC es una alternativa en la detección de recurrencia locorregional y metástasis a distancia, la evaluación de respuesta a la terapia y el seguimiento. (Arce Salinas , 2011)

c. Pruebas cito-histológicas

La BAAF generalmente está reservada para la confirmación de metástasis en adenopatías loco-regionales tiene una sensibilidad que oscila desde 27% hasta 100%, una especificidad de 95% a 100%, un índice de falsos negativos (FN) de 3.7% hasta 19% y de falsos positivos de 0.68%. Su valor predictivo positivo (VPP) es de 64% a 100% y el valor predictivo negativo (VPN), de 59% a 80%. (Cárdenas Sanchez & colaboradores, 2017)

El procedimiento de elección es la toma de biopsias con aguja de corte (trucut) tanto en lesiones palpables como en las no palpables; esta forma diagnóstica se asocia con una exactitud del 98.5%. (Arce Salinas , 2011)

d. Estadificación

La estadificación del cáncer de mama proporciona información respecto al pronóstico y orienta el tratamiento. Los estudios de imagen en la actualidad son un complemento para evaluar el tamaño del tumor, la presencia de los ganglios y las metástasis. Se utiliza la clasificación del TNM y así determinar el estadiaje clínico. (cuadro de estadificación en anexos).

e. Características anatomopatológicas

Los carcinomas mamarios son un grupo de tumores derivados de las células epiteliales del parénquima mamario, particularmente de las células de la unidad terminal ducto-lobular. Estas neoplasias se caracterizan por la invasión a tejidos vecinos y regionales. La clasificación más ampliamente utilizada para esta patología es la de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) presentándose en orden de frecuencia el carcinoma ductal (40-75%), lobulillar (5- 15%), tubular (1-4%), mucinoso (5%) medular (2-5%), papilar (1%) y metaplásico (menor del 1%)

El **carcinoma ductal infiltrante** corresponde al tipo histológico más común y su diagnóstico se realiza principalmente por descarte ya que no corresponde a ninguna de las categorías anteriores o no es especificado como otra forma de cáncer de mama infiltrante. La necrosis es rara pero la invasión a ganglios linfáticos puede estar presente.

El **carcinoma lobulillar infiltrante** es el siguiente tipo en frecuencia. Estos tumores tienden a ser agresivos y multicéntricos, dando metástasis a distancia. También pueden ser bilaterales en el 35-59% de los casos y el riesgo de desarrollar carcinoma contra lateral es aproximadamente 10 veces mayor en las mujeres premenopáusicas.

Carcinoma medular es un tumor maligno de crecimiento lento y menos agresivo que el carcinoma de mama ductal infiltrante, está compuesto de estroma fibroso, cordones y masas de células grandes bien circunscritos.

Carcinoma tubular se caracteriza por ser bien diferenciado, con pobre potencial metastásico debido a su patrón de crecimiento no agresivo y posee un excelente pronóstico.

Se presenta en edades más tardías y el compromiso de ganglios axilares se reporta en un 10% de los casos.

Carcinoma mucinoso o coloide se presenta en mujeres de edad avanzada. Este tumor se caracteriza también por coexistir con una gran duración de los síntomas, posee un crecimiento escaso y baja incidencia de infiltración a ganglios axilares; la necrosis, reacción celular y la invasión linfática son raras es por ello que se asocia a un pronóstico favorable de sobrevida.

Carcinoma papilar corresponde a un grupo predominante no invasivo y raro con una baja incidencia de invasión y metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Carcinoma metaplásico se caracteriza por haber perdido la similitud con la célula epitelial. Este tipo de neoplasia tiene relación con los tumores triple negativos. (Brenes , Brenes F. , & Nuñez Rodriguez , 2013)

Grado de diferenciación tumoral

El grado histológico de cada tumor es un factor importante para determinar el pronóstico del paciente, pues ha demostrado tener valor predictivo en la sobrevida del mismo. El sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado es el método de gradificación histológica que se utiliza actualmente y consta de los siguientes parámetros: la formación de túbulos, el pleomorfismo o grado nuclear y el número de mitosis, con base a lo anterior la calificación menor es de tres y la mayor nueve. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se distinguen tres grados Un alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia de metástasis, y recurrencias tumorales locales, junto con un menor intervalo libre de enfermedad y una sobrevida global más corta del paciente. (Brenes , Brenes F. , & Nuñez Rodriguez , 2013)

Grado	Puntaje	Sobrevida
Bien diferenciado - I	3 a 5	86%
Moderadamente diferenciado – II	6 a 7	70%
Pobrementemente diferenciado - III	8 a 9	57%

Tamaño tumoral

El tamaño tumoral se considera el principal factor pronóstico en ausencia de afectación ganglionar. Está relacionado con el riesgo de desarrollar metástasis ganglionares y con el riesgo de recurrencia, por ello el riesgo de recidiva tumoral se multiplica cuando coexisten ambos factores. Este es un parámetro que se puede obtener de la práctica clínica, los estudios radiológicos como la mamografía y/o el ultrasonido, o mediante estudios patológicos como la biopsia. El riesgo de recidiva aumenta de forma lineal con el tamaño del tumor, donde por ejemplo T1 tiene un riesgo de recurrencia a cinco años del 11%, T2 del 22% y el T3 del 24%.

Invasión Ganglionar

La afectación de los ganglios axilares es el mejor factor pronóstico, siendo el más representativo de recurrencia y supervivencia en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano (tumores no metastásicos). Para establecer el estado de afectación ganglionar axilar se requiere que sea revisado un número importante de estos. En la actualidad se considera que una disección de axila es adecuada si incluye como mínimo 15 ganglios de los 3 niveles axilares. El pronóstico está relacionado con el número de ganglios afectados, así el 70% de las pacientes con ganglios axilares positivos recurrirán entre los 5-10 años posteriores; mientras que aquellos con ganglios axilares negativos, solo recidivará en ese mismo período en un 20-30% de los casos. El número de ganglios afectados también es importante porque aquellas pacientes con cuatro o más ganglios afectados tienen un peor pronóstico. (Brenes , Brenes F. , & Nuñez Rodriguez , 2013)

12.3

Inmunohistoquí

mica

La Inmunohistoquímica (IHQ) es un procedimiento especial de coloración con tinta que se realiza del tejido mamario canceroso fresco o congelado extirpado. Se utiliza para

determinar si las células cancerosas poseen receptores HER2 y receptores hormonales en su superficie, lo que permite orientar al especialista sobre el tratamiento óptimo para cada paciente y posee la capacidad de indicar el pronóstico del mismo. (Brenes , Brenes F. , & Nuñez Rodriguez , 2013)

Según estos estudios los tumores de mama se pueden clasificar en cinco subtipos intrínsecos, luminal A, luminal B, HER2-positivo, similar a mama normal y tipo basal. Se denominan subtipos intrínsecos porque los genes que los definen reflejan las propiedades intrínsecas de estos tumores. Esto es lo que se conoce como la clasificación molecular del cáncer de mama. (Sánchez , 2015) La presencia de receptores de estrógeno o de progesterona es favorable para la supervivencia a los 5 años en comparación con pacientes en el mismo estadio, pero con tumores con receptores hormonales negativos.

Luminal A: corresponde al grupo de tumores con receptores de estrógenos positivos, HER2 negativos e índice de proliferación celular estimado con el Ki67 menor al 14%. Es el grupo más amplio, entre el 40 y el 55% de todos los carcinomas ductales invasivos de tipo no especial. Este grupo de tumores generalmente tienen un crecimiento lento y responden bien a los tratamientos hormonales.

Luminal B: comprende entre el 15 y el 20% de los carcinomas ductales invasivos. Expresan receptores de estrógenos y progesterona positivos, pero en general tienen un grado histológico más alto, una tasa de proliferación más elevada estimada por un Ki67 mayor o igual a 14% y algunas veces pueden tener sobreexpresión de HER2, por lo que son conocidos como cánceres Triple positivos. Clínicamente se diferencian del Luminal A porque tienen mayor probabilidad de dar metástasis a ganglios linfáticos y pueden no responder a la quimioterapia.

Basal-like: corresponden de 13 al 25% de los carcinomas ductales invasores; se caracterizan por la ausencia de receptores de Estrógenos, Progesterona y HER2 (Triple negativos), este subgrupo, tiene características genéticas y epidemiológicas importantes como la alta asociación a mutaciones BRCA1 y mayor presentación en mujeres jóvenes, afroamericanas e hispanas. Histológicamente estos tumores tienen un margen que parece empujar el tejido

adyacente, se acompaña de infiltrado linfocitario y áreas centrales necróticas. Se asocian con una alta tasa mitótica y en más del 90% tienen alto grado, una alta tasa de proliferación, frecuentes metástasis viscerales y cerebrales, por tanto, peor pronóstico.

Similar a la mama normal: son entre el 6 y el 10% de todos los cánceres de mama invasores, este pequeño grupo presenta positividad para receptores de Estrógenos, negatividad para receptores de Progesterona y HER2, en un patrón de expresión génica similar al de la mama normal.

HER2 positivo: Este grupo comprende carcinomas con receptores de Estrógenos negativos y sobre expresan la proteína HER2. La característica de este tipo de tumores es que suelen ser poco diferenciados, tienen una alta tasa de proliferación y con frecuencia hacen metástasis cerebrales. (Ordoñez, Bastidas, & Castro, 2013)

El gen HER2Neu, también conocido como c-ErbB-2, se encuentra localizado en el cromosoma 17, en la posición 17q21, que codifica para una glicoproteína transmembrana de 185kDa, con actividad intrínseca tirosina quinasa. Es un miembro de la familia de los receptores del factor de crecimiento epidermal, EGFR O ErbB. Esta familia de proteínas consiste en cuatro grupos de receptores relacionados: ErbB (Her-1), ErbB-2 (HER2/neu) que es el más importante, ErbB3 (HER-3) y ErbB-4 (HER-4) cada uno con afinidad por ligandos de activación específicos.

Esta familia de receptores se encuentra localizada en la membrana plasmática celular y está involucrada en la división y proliferación celular, básicamente en la comunicación célula-célula y célula-estroma, proceso conocido como transducción de señal, en el cual factores de crecimiento externo o ligandos afectan la transcripción de varios genes por fosforilación o desfosforilación. (Rodríguez Guerra , Lacruz , López, Borges , & Delgado M. , 2014)

Estas proteínas regulan la proliferación, diferenciación, supervivencia celular y angiogénesis. La estimulación constitutiva de estas vías por medio de mecanismos autocrinos o de otros mecanismos se asocia con varios tipos de cáncer, en donde se induce la proliferación celular, la resistencia a radioterapia y quimioterapia, provocando fenómenos antiapoptóticos, de angiogénesis y los fenómenos de invasión y metástasis.

El gen HER2/ neu está amplificado a bajos niveles en muchos tejidos normales, incluyendo el tejido mamario sano, y se cree que regula el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular. La sobreexpresión de la proteína HER2/neu es el resultado de anomalías en la amplificación del gen HER2/neu (incrementando su número de copias), en el 90 % a 95 % de los casos. Se encuentra en el 17 a 20% de cánceres de mama.

Los cánceres de mama con sobre-expresión del HER2Neu suelen tener un fenotipo de tumor agresivo y unas características histológicas particulares como son alto grado nuclear, actividad mitótica aumentada y ausencia de receptores hormonales. Se aprecia un aumento en el número de recaídas y disminución en el tiempo de supervivencia. Se considera la sobre- expresión del HER2Neu como un marcador de mal pronóstico y de factor predictivo como diana terapéutica, válida para el tratamiento de esta enfermedad.

La identificación del HER2Neu se realiza por medio de inmunohistoquímica, es una técnica semi-cuantitativa usada para la cuantificación de la expresión de proteínas; revela diferentes epítopes de la proteína presentes en la superficie de la célula. Detecta el receptor HER2/neu sobre la membrana celular por medio de anticuerpos que se unen al receptor HER2/neu. Este receptor es el blanco al cual se une el anticuerpo monoclonal, y, por lo tanto, la sobre-expresión de esta proteína debe predecir la respuesta a este agente.

La interpretación de los resultados de IHQ se basa en la valoración de la intensidad de la coloración de las membranas celulares y el porcentaje de células tumorales positivas. Los resultados se reportan en una escala de 0 a 3. Los puntajes 0 y 3 tienen mejor concordancia; caso contrario con los niveles intermedios 1 y 2. El laboratorio del IHQ debería realizar su validación interna de su técnica y comparar los resultados con hibridación fluorescente *in situ* (FISH).

FISH es un método molecular citogenético que permite cuantificar el número de copias de un gen; útil en la investigación de anomalías en genes y cromosomas, incluyendo translocaciones, deleciones y reordenamientos celulares. FISH se considera el estándar de oro para evaluar sobre-expresión del HER2/neu debido a que los estudios del uso del trastuzumab muestran que la predicción de respuesta al tratamiento es superior usando FISH.

La sensibilidad y especificidad es del 98 % y 100 % respectivamente. El algoritmo recomendado para la evaluación del HER2/neu es el siguiente: tamizaje inicial con prueba de IHQ. Todas las pacientes con un puntaje de +2 deben confirmarse por FISH debido a la alta tasas de falsos positivos. Las pacientes con puntaje +3 por IHQ y los +2 que tienen amplificación por FISH se consideran elegibles para el tratamiento con el anticuerpo monoclonal. Las pacientes con puntaje 0 o 1+ y los 2+ que no amplifican con FISH no se consideran elegibles para el tratamiento. (Rodríguez Guerra , Lacruz , López, Borges , & Delgado M. , 2014)

12.4

Evolución

Las metástasis cerebrales son una causa muy frecuente de mortalidad en pacientes con cáncer de mama. La incidencia general de este tipo de metástasis en cáncer de mama es de entre un 10 y un 15%. Sin embargo, en pacientes con el subtipo de cáncer HER2+ este porcentaje puede llegar a alcanzar el 50%.

12.5

Tratamiento

Las decisiones del tratamiento individualizado actualmente se basan en la actividad ganglionar, el estatus de receptores de estrógenos y progesterona en el tumor, el tamaño del tumor primario y el estadio al momento del diagnóstico. (Quevedo, Landa, & García, 2016)

El tratamiento integral del cáncer de mama es multidisciplinario, los manejos locorregionales son cirugía y radioterapia en cualquiera de sus tres modalidades (neoadyuvante, adyuvante y paliativa) y el tratamiento sistémico incluye la quimioterapia, la terapia endocrina y la terapia dirigida a blancos moleculares. (Arce Salinas , 2011)

La quimioterapia puede administrarse antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor y el riesgo de recurrencia y se llama quimioterapia neoadyuvante. También puede administrarse después de la cirugía para reducir el riesgo de recurrencia denominándose quimioterapia adyuvante.

En términos generales, las antraciclinas y los taxanos son los agentes quimioterápicos más utilizados. Las antraciclinas interaccionan con las topoisomerasas y así dañan el material genético de las células malignas, mientras que los taxanos se unen a la tubulina induciendo la rotura del huso mitótico afectando así a la división de las células cancerígenas. (Sánchez , 2015)

Terapias biológicas

La importancia clínica de determinar el estado de HER2 radica en que aquellos tumores que exhiben su amplificación presentan una mayor resistencia a los tratamientos convencionales de quimioterapia y terapia hormonal, con una menor tasa de supervivencia. No obstante, responden mejor al tratamiento combinado de quimioterapia con trastuzumab, lo cual aumenta la tasa media de supervivencia. De igual manera se ha desarrollado nuevos medicamentos para este tipo de pacientes. (Colonia , Rivera, Orozco , & Marín , 2015)

Trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une de manera selectiva al receptor HER2 frenando el crecimiento de las células cancerosas, y, por tanto, el desarrollo tumoral. En concreto, este fármaco se une al subdominio IV, una región del segmento extracelular del receptor, bloqueando así la señal de transducción.

Existen varios mecanismos por los cuales trastuzumab podría disminuir la señalización de HER2: interferencia de la vía de señalización, inducción de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, inhibición del ciclo celular y efecto antiangiogénico, y aumento de la destrucción endocitótica del receptor.

Este fármaco se puede utilizar en monoterapia, pero la adición de trastuzumab a la quimioterapia convencional mejoró las tasas globales de respuesta, el tiempo de progresión y las tasas de supervivencia global.

La combinación de terapias sistémicas con trastuzumab ha modificado notablemente la historia natural del cáncer de mama HER2-positivo. Actualmente, trastuzumab es el tratamiento anti-HER2 de elección en la primera línea de tratamiento del cáncer de mama

metastásico (CMM) HER2-positivo, así como en el tratamiento neo/adyuvante del cáncer de mama localizado o localmente avanzado HER2-positivo. (Sánchez , 2015)

XIII. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 Tipo de estudio:

De acuerdo al método de investigación el presente estudio es observacional y según el nivel de profundidad del conocimiento es descriptivo (Piura, 2006). De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retrospectivo, por el período y secuencia del estudio es longitudinal y según el análisis y alcance de los resultados el estudio es descriptivo (Canales, Alvarado y Pineda, 1996).

7.2 Área de estudio:

El área de estudio es en el Hospital Bertha Calderón Roque, en el servicio de Oncología en el periodo comprendido de 2016 a 2017.

7.3 Universo y muestra

La población objeto de estudio fue definida por todos las pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan Her 2 diagnosticadas en el Hospital Bertha Calderón Roque durante el período 2016 a 2017., siendo un total de 89 pacientes, según el censo de inmunohistoquímica del servicio de patología.

Para el tamaño de la muestra en el presente estudio se realizó muestreo no probabilístico, que incluye todas las pacientes que cumplieran con criterios de inclusión y de exclusión, a partir de un universo de 89 pacientes, el tamaño de muestra no probabilístico de acuerdo al criterio Basado en Expertos, se determinará usando el procedimiento definido por Munch Galindo. El tamaño de muestra no probabilístico en este estudio fue definido por 62 pacientes que si cumplieron los criterios de inclusión.

➤ Criterios de inclusión:

- Pacientes atendidas y estudiadas en el servicio de Oncología en el Hospital Bertha Calderón
- Pacientes a las cuales se les realizó inmunohistoquímica y expresaron HER 2

➤ Criterios de exclusión:

- Pacientes con expedientes incompletos
- Pacientes que presentaron otro tipo de cáncer asociado
- Pacientes que abandonaron tratamiento
- Pacientes que se trasladaron al INSS

7.4 Matriz de Operacionalización de variables

Ver aparte.

7.5 Métodos, técnicas e instrumento para la recolección de datos e información

La presente investigación se adhiere al Paradigma Socio-Crítico, de acuerdo a esta postura, todo conocimiento depende de las prácticas de la época y de la experiencia. No existe, de este modo, una teoría pura que pueda sostenerse a lo largo de la historia. Por extensión, el conocimiento sistematizado y la ciencia se desarrollan de acuerdo a los cambios de la vida social. La praxis, de esta forma, se vincula a la organización del conocimiento científico que existe en un momento histórico determinado. A partir de estos razonamientos, la teoría crítica presta especial atención al contexto de la sociedad (Pérez Porto, 2014).

En cuanto al enfoque de la presente investigación, por el uso de datos cuantitativos y análisis de la información cualitativa, así como por su integración y discusión holística-sistémica de diversos métodos y técnicas cuali-cuantitativas de investigación, esta investigación se realiza mediante la aplicación del Enfoque Filosófico Mixto de Investigación (Hernández, Fernández, & Baptista, 2014, págs. 532-540).

A partir de la integración metodológica antes descrita, se aplicarán las siguientes técnicas cuantitativas y cualitativas de investigación:

Técnicas Cuantitativas Análisis descriptivo

Técnicas Cualitativa Análisis documental, entrevista vía telefónica.

7.6 Procedimientos para la Recolección de Datos e Información

Para la recolección de la información se utilizaron para las técnicas cualitativas un cuestionario el cual se llenará con datos del expediente y a través de una entrevista vía telefónica con la paciente o sus familiares para lo que se utilizó lápiz y papel. Este cuestionario es parte de la Ficha de recolección de Datos. Luego estos datos se vaciaron en una computadora en la matriz de análisis.

La ficha de recolección de datos que se utilizó se describe en el anexo número 1. Para la técnica cuantitativa se utilizó la ficha de recolección de datos, el programa SPSS V. 24

7.7 Plan de Tabulación y Análisis Estadístico

Para el diseño del plan de tabulación que responde a los objetivos específicos de tipo descriptivo, se limitó solamente a especificar los cuadros de salida que se presentaran según el análisis de frecuencia y descriptivas de las variables que destacaron. Para este plan de tabulación se determinó primero aquellas variables que ameritaron ser analizadas individualmente o presentadas en cuadros y gráficos.

A partir de los datos que fueron recolectados, se diseñó la base datos correspondientes, utilizando el software estadístico SPSS, v. 24 para Windows. Una vez que se realizó el control de calidad de los datos registrados, fueron realizados los análisis estadísticos pertinentes.

De acuerdo a la naturaleza de cada una de las variables (cuantitativas o cualitativas) y guiados por el compromiso definido en cada uno de los objetivos específicos. Fueron realizados los análisis descriptivos correspondientes a: (a) para las variables nominales transformadas en categorías: El análisis de frecuencia, (b) para las variables numéricas (continuas o discretas) se realizó las estadísticas descriptivas, enfatizando en el Intervalo de Confianza para variables numéricas. Además, se realizó gráficos del tipo: (a) pastel o barras de manera univariadas para variables de categorías en un mismo plano cartesiano, (b) barras de manera univariadas para variables dicotómicas, que permitan describir la respuesta de

múltiples factores en un mismo plano cartesiano, (c) gráfico de cajas y bigotes, que describan en forma clara y sintética, la respuesta de variables numéricas, discretas o continuas.

Matriz de Operacionalización de Variables (MOVI), para Investigaciones Biomédicas (Áreas Clínica y Quirúrgica)

Objetivo General: Describir la evolución de las pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del HBCR 2016 a 2017

Objetivos Específicos (Columna 1)	Variable Conceptual (Columna 2)	Subvariables, o Dimensiones (Columna 3)	Variable Operativa ó Indicador (Columna 4)	Técnicas de Recolección de Datos e Información y Actores Participantes (Columna 5)		Tipo de Variable Estadística (Columna 6)	Categorías Estadísticas (Columna 7)
				Ficha de Recolección (Expedientes)	Entrevista		
Objetivo 1: Describir las características sociodemográficas y reproductivas de las pacientes en estudio.	Características sociodemográficas y antecedentes clínicos	1.1 Características sociodemográficas	1.1.1 Edad: Tiempo en años que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	XXX		Cuantitativa Discreta	
			1.1.2 Procedencia. Lugar donde reside de actualmente la paciente	XXX		Cualitativa nominal	Urbano Rural

		1.2 Antecedentes clínicos y reproductivos	1.2.1. Antecedentes Familiares: Antecedente en la familia de cáncer asociados al cáncer de mama	XXX		Cualitativa nominal	Ca de mama Ca ovario Ca colon Ca de endometrio Ninguno
			1.2.2 Antecedente personal de algún tipo de cáncer de los que están relacionados con cáncer de mama	XXX		Cualitativa nominal	Ca ovario Ca colon Ca endometrio Ninguno
			1.2.3 Antecedente de embarazos a término (números)	XXX		Cualitativa Ordinal	0 1 2 3 >3
			1.2.4 Antecedentes de aborto	XX		Dicotómica	No Si

			1.2.5. Menarca Temprana Sangrado uterino antes de los 11 años.	XX		Dicotómica	No Si
			1.2.6. Menopausia Tardía Cese de la menstruación después de los 55 años.	XX		Politómica	No Si No aplica
			1.2.7 Uso de Anti-conceptivos orales	XX		Dicotómica	No Si
			1.2.8 Edad de primer embarazo	XX		Cuantitativa Discreta	

<p><u>Objetivo Especifico 2</u></p> <p>Conocer el estadio clínico y las características anatómicas de las pacientes en estudio</p>	<p>Estadio clínico</p>	2.1 Esta- dio clínico	2.1 Esta- dio clínico estadifi- cación se- gún carac- terísticas clínicas del pa- ciente	XXX		Cualita- tiva Ordinal	Estadio 0 I II A II B III A III B III C IV
			2.1.2 Sitio de metás- tasis ini- cial	XXX		Cualita- tiva No- minal	
		2.2 Carac- terísticas anatomop- atologicas	2.2.1 Tipo Histoló- gico Clasifica- ción de acuerdo a patrones morfológi- cos	XXX		Cualita- tiva no- minal	Carcinoma ductal in- filtrante Carcinoma lobulillar infiltrante
			2.2.2 Grado de diferencia- ción Tu- moral Gra- dificación histológica según da- tos histo- lógicos	XXX		Cualita- tiva Or- dinal	1 2 3
				XXX			HER 2

<p>Objetivo específico 3</p> <p>Conocer el tratamiento brindado a las pacientes en estudio</p>	<p>Abordaje terapéutico</p>	<p>2.2.3 Clasificación molecular</p>	<p>XXX</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Luminal B</p>
		<p>3.1 Abordaje inicial: Primer tratamiento que se le aplica una vez realizado el diagnóstico</p>	<p>XXX</p>	<p>Cualitativo Nominal</p>	<p>Quirúrgico Quimioterapia Paliativo</p>
		<p>3.2 Tipo de tratamiento quirúrgico: Tipo de cirugía realizada</p>	<p>XXX</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>MRM + DRA CC + DRA No aplica</p>
		<p>3.3 Invasión Ganglionar afectación tumoral a nivel de ganglios axilares</p>	<p>XXX</p>	<p>Politémica</p>	<p>No Si No aplica</p>
		<p>3.3 Tratamiento adyuvante: Tratamiento</p>	<p>XXX</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Ninguno RT QT + RT Hormonal</p>

<p>Objetivo específico 4</p> <p>Describir el estado actual de las pacientes al momento del estudio</p>	<p>Estado clínico actual</p>		<p>que recibe después del tratamiento primario con el fin de disminuir el riesgo de recurrencia.</p>				<p>Paliativo</p>
		4.1 Estado clínico	<p>Actividad tumoral</p> <p>Incremento del metabolismo de las lesiones tumorales con empeoramiento de la enfermedad</p>	XXX	XX	<p>Dicotómica</p>	<p>Si</p> <p>No</p>
		4.2 Actividad tumoral	<p>4.2.1 Progresión el cáncer se ha extendido</p> <p>4.2.1 Persistencia: Enfermedad evidente en</p>	XXX		<p>Cualitativa nominal</p> <p>Cualitativa Nominal</p>	

			los primeros 6 meses de terminado el tratamiento.	XXX		Cualitativa Nominal	
			4.2.2 Recurrencia: Evidencia de enfermedad después de 6 meses de periodo libre de enfermedad.				
			4.2.3 Condición actual	XXX	XX	Cualitativa Nominal	Vigilancia En tratamiento Fallecida

VIII. RESULTADOS

		Estadístico	Error estándar
Edad en años	Media	53.27	1.530
95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	50.21
		Límite superior	56.33

Cuadro 1

En el Cuadro 1, se presenta la edad de las pacientes en estudio, quienes presentaron una media de 53.27 años, con un intervalo de confianza para la media al 95%, con un límite inferior de 50.21 y un límite superior de 56.3. El gráfico de caja y bigotes, permite interpretar un rango intercuartílico (Q3-Q1) que acumula el 50 % centrado de la edad de las pacientes, entre las edades de 46 a 60 años, el Q1 acumula el 25 % de las pacientes más jóvenes por debajo de 46 años y Q4 acumula el 25% de las pacientes de mayor edad por encima de 59 años de edad. (figura 1)

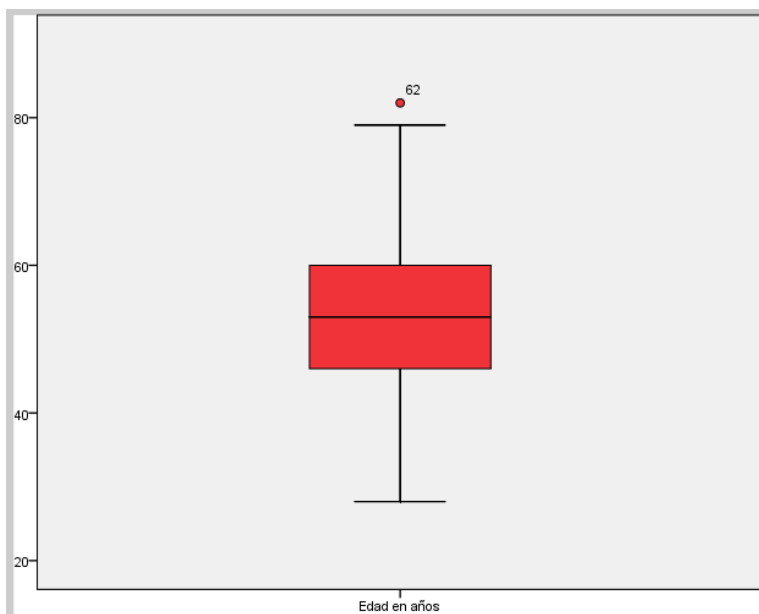


Figura 1

Según rango de edad se observó que un 59.68% de las pacientes en estudio eran mayor de 51 años seguido de las pacientes con un rango de edad de 41-50 años con un 29.03% y la minoría se encontró en menor de 30 años con un 4.84%. (figura 2)

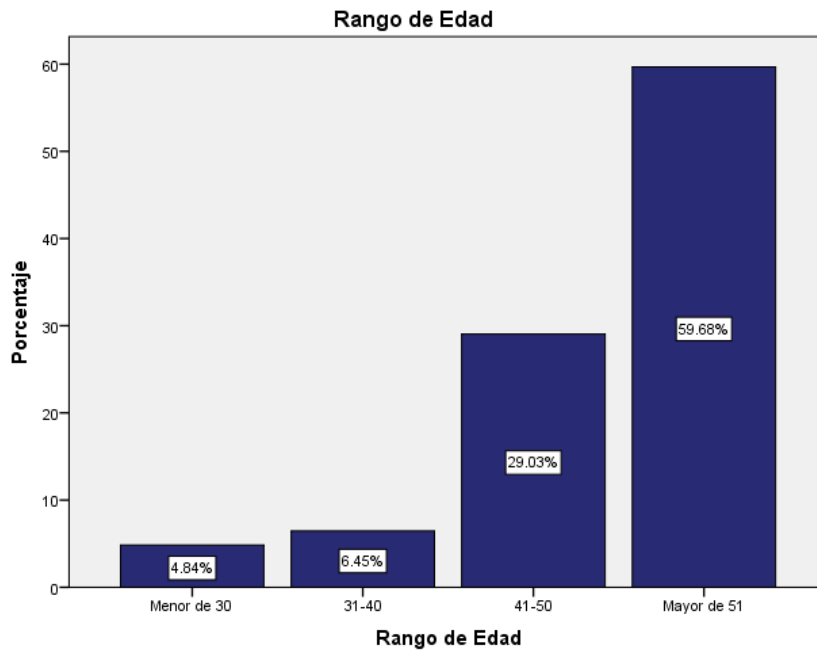


Figura 2

En lo que consiste a la procedencia de las pacientes se encontró un 53.23% de origen urbano y un 46.77% origen rural (figura 3).

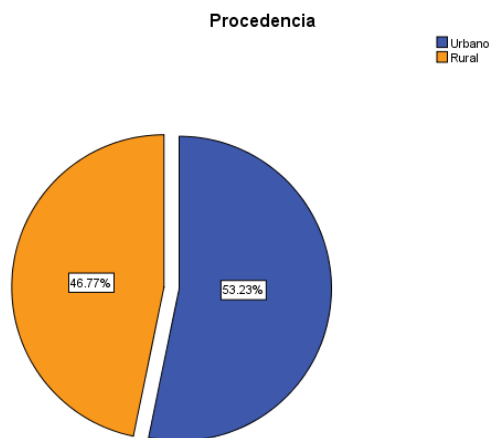


Figura 3

En lo que concierne a los antecedentes familiares de cáncer se encontró que solo el 9.68% presentaba antecedentes familiares de cáncer de mama. El resto que corresponde a un 90.32% negaron antecedentes. (figura 4). En el caso de antecedentes personales de cáncer solo 3.23% lo presentaban siendo en este caso cáncer de endometrio, el restante negó antecedentes de cáncer el cual corresponde al 96.77% de las pacientes en estudio. (figura 5)

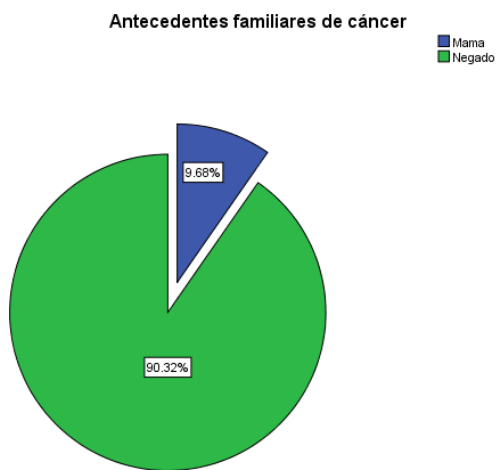


Figura 4

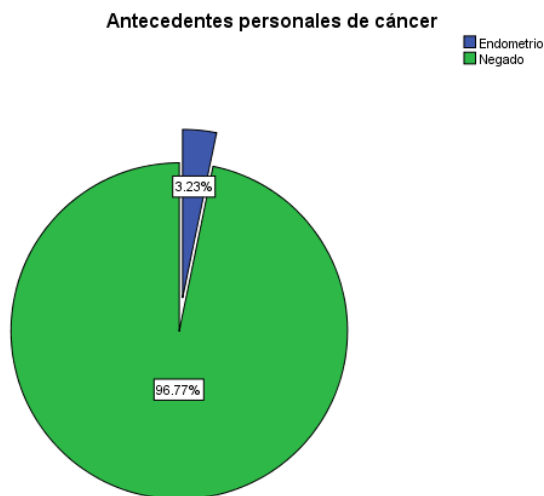


Figura 5

En lo que respecta a la menarca temprana la mayoría de las pacientes en un 85.48% no la presentaron y una minoría de 14.52% la presentaron. (figura 6)

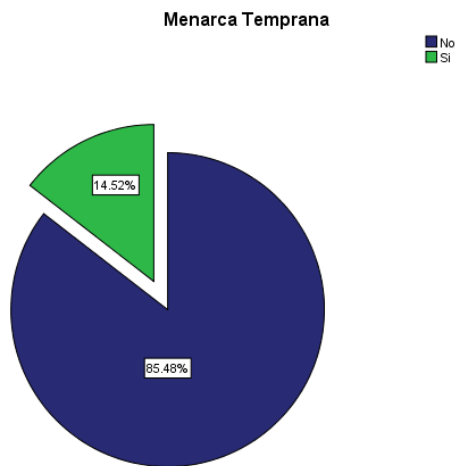


Figura 6

En lo que respecta a antecedentes obstétricos se encontró que la mayoría tuvieron más de tres embarazos a término representando un 48.39%, seguido de las que tuvieron dos embarazos a término con 22.58%. Solo en un 4.84% no tuvieron ningún embarazo. (figura 7). Las pacientes que presentaron antecedentes de aborto representa el 32.26% del total de las pacientes en estudio, la mayoría no refirieron antecedentes de aborto en un 67.74% (figura 8)

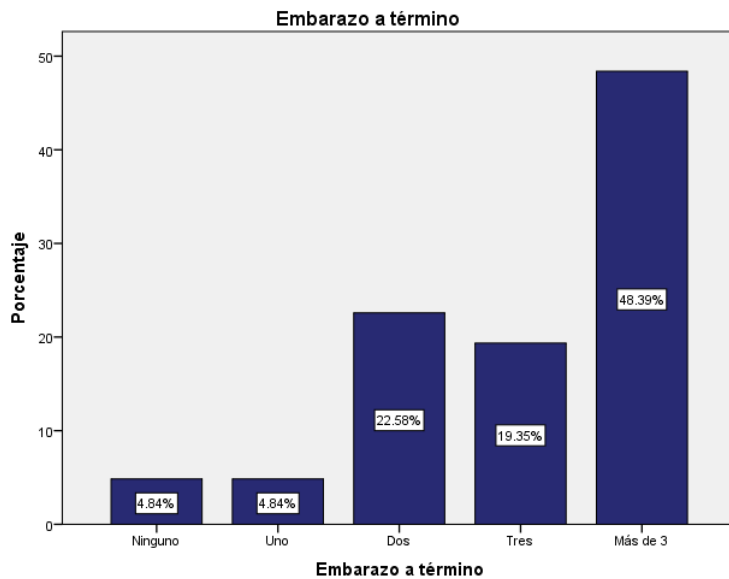


Figura 7

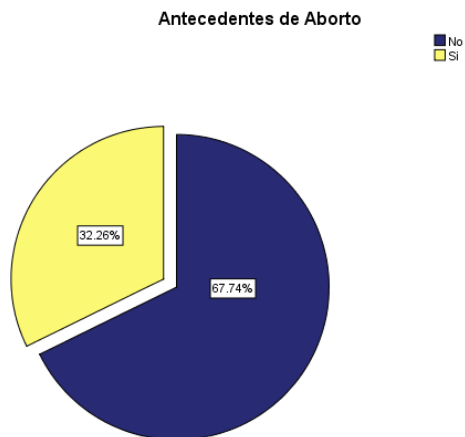


Figura 8

En el Cuadro 2, se presenta la edad del primer embarazo de las pacientes en estudio, encontrando una media de 20.21, con un intervalo de confianza para la media al 95%, con un límite inferior de 19.19 y un límite superior de 21.24. El grafico de caja y bigotes, permite interpretar un rango intercuartílico (Q3-Q1) que acumula el 50 % centrado de la edad de las pacientes, entre las edades de 17 a 22 años, el Q1 acumula el 25 % de las pacientes más jóvenes por debajo de 17

años y Q4 acumula el 25% de las pacientes de mayor edad por encima de 22 años de edad. (figura 9)

		Estadístico	Error estándar
Edad de primer embarazo	Media	20.21	.513
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior 19.19	
		Límite superior 21.24	

Cuadro 2

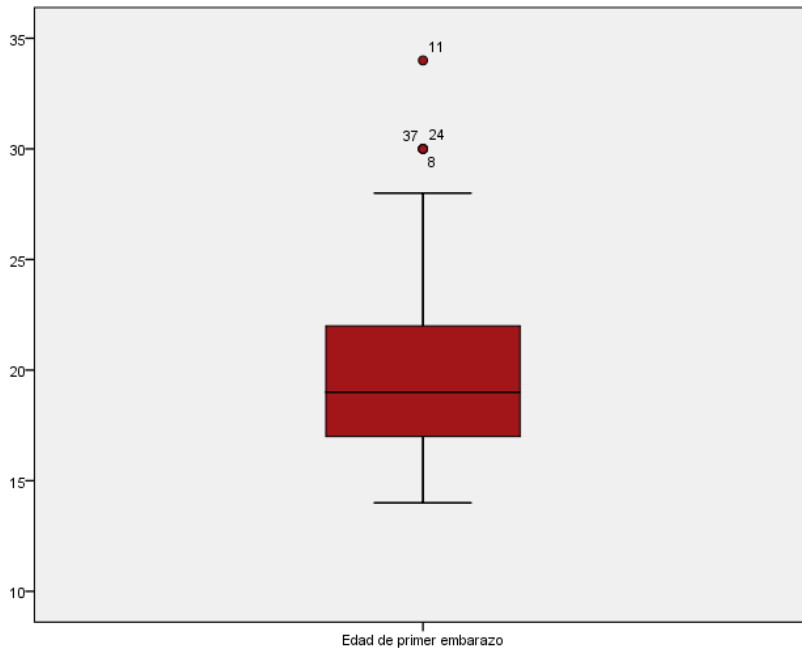


Figura 9

El 22.58% de las pacientes en estudio uso anticonceptivos orales. Y un 77.42% no lo usaron. (figura 10)

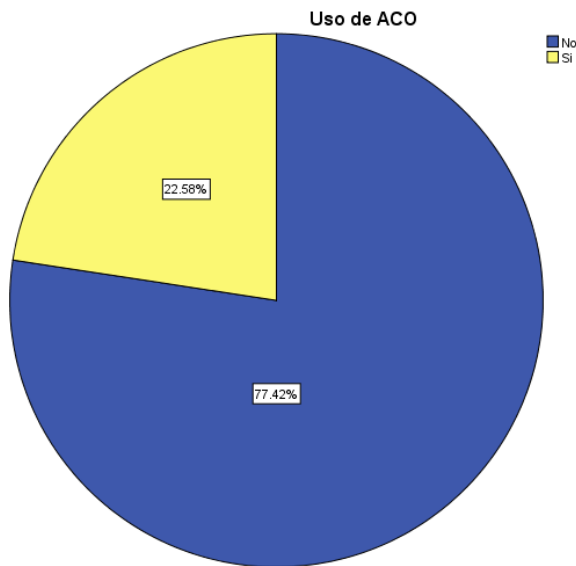


Figura 10

Se encontró en un 9.68% de las pacientes tuvieron menopausia tardía. A diferencia de las que lo presentaron antes de los 55 años que representa un 61.29%. Un 29.03% de las pacientes aún presentaban ciclos menstruales al momento del diagnóstico de cáncer de mama. (figura 11)

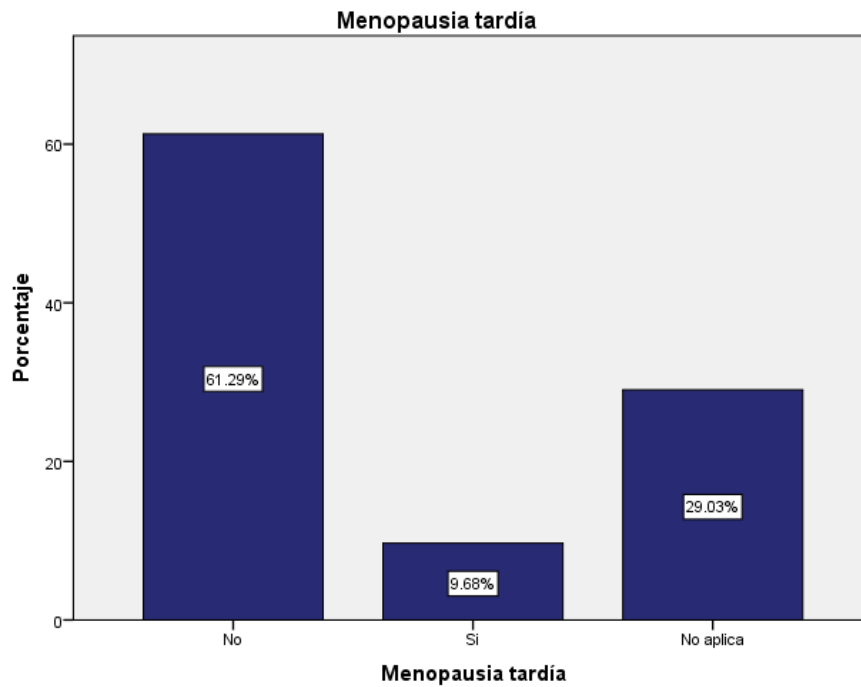


Figura 11

Al momento del diagnóstico se realizó estadiaje clínico a cada una de las pacientes encontrando predominio de la etapa II B con un 27.42% seguido del III B con 20.97%. Se encontraron en estadio 0 y estadio 1 un 1.61% para cada uno, se encontró un caso no estadificable por cirugía previa que corresponde a un 1.61% (figura 12)

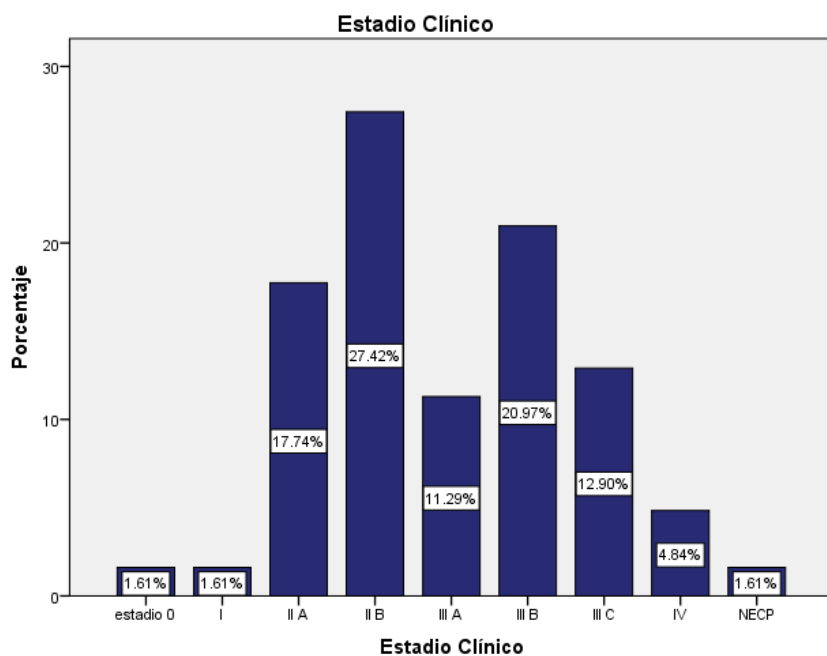


Figura 12

Según reporte de patología el tipo histológico que predominó fue el carcinoma ductal infiltrante en un 96.77% (figura 13) en lo que respecta a la gradación histológica más frecuente fue moderadamente diferenciado en un 88.71%. (figura 14)

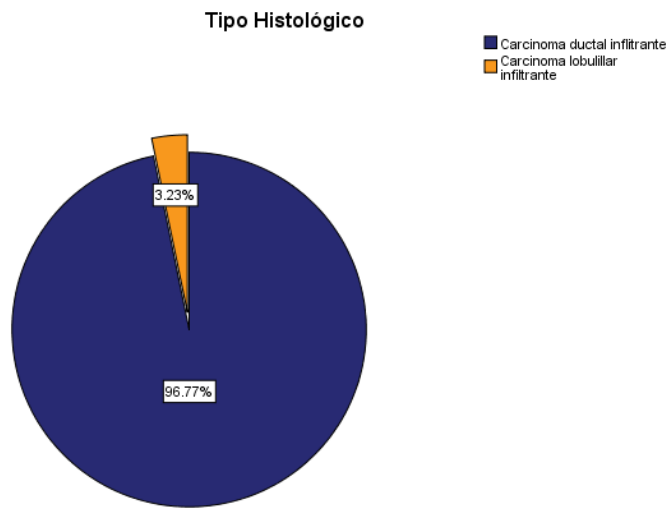


Figura 13

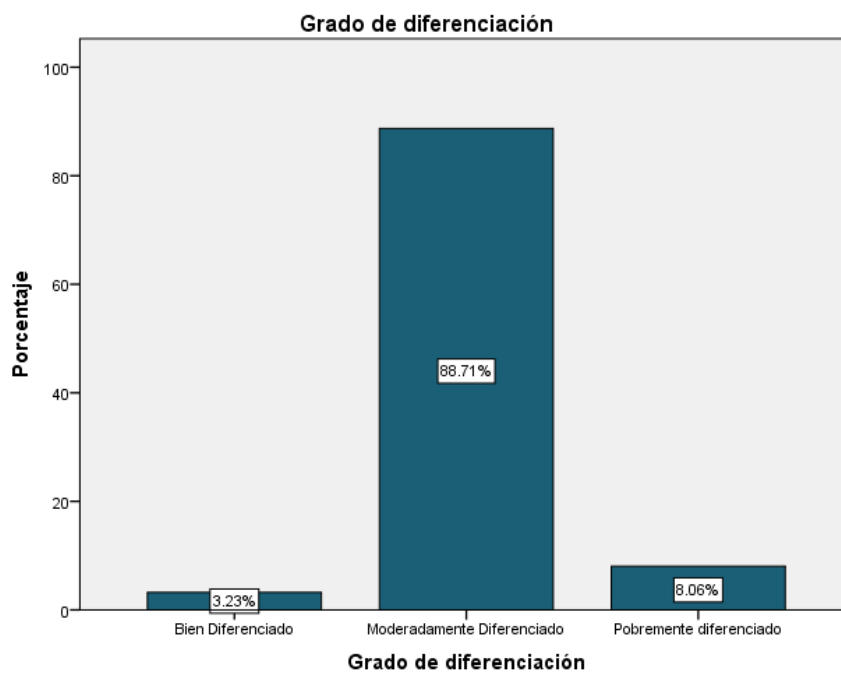


Figura 14

Según la clasificación molecular de las pacientes se encontró que un 51.61% era del subtipo HER-2, y un 48.39% eran luminal B. (figura 15)

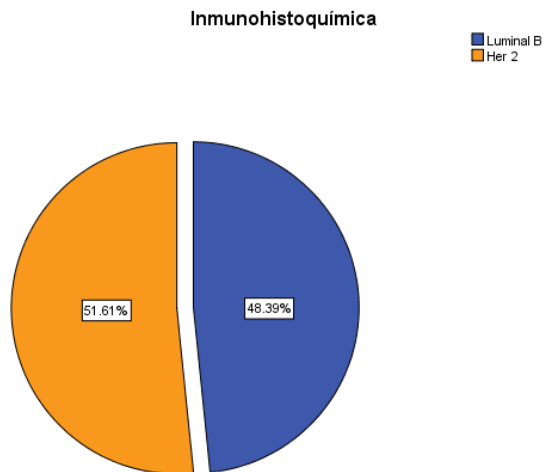


Figura 15

En lo que respecta al manejo inicial que se les brindó a las pacientes al tener el diagnóstico histológico se encontró que el 54.84% de las pacientes recibieron quimioterapia neadyuvante seguido del tratamiento quirúrgico en un 41.94% (figura 16). Y solo un 3.23% iniciaron con tratamiento paliativo.

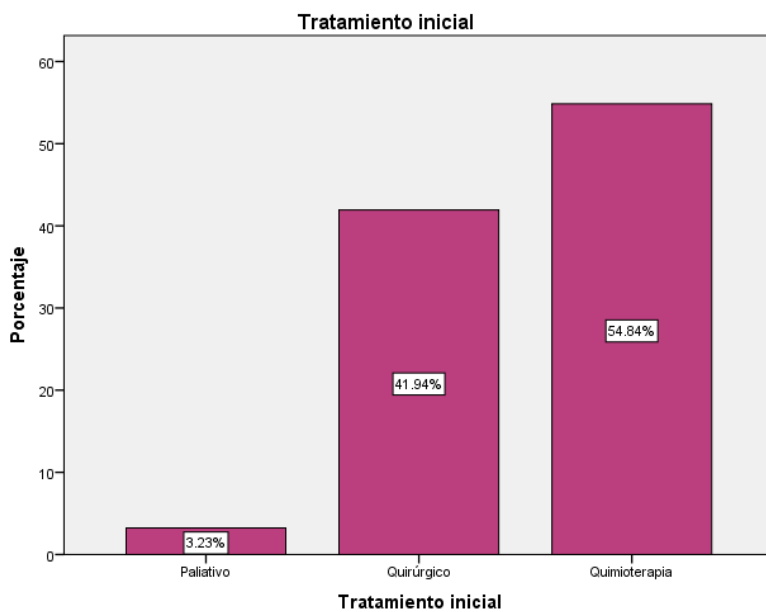


Figura 16

La cirugía mayormente realizada a las pacientes que fueron candidatas a la misma se encontró que un 69.35% se les realizó mastectomía total, a un 14.52% de las pacientes se les realizó cirugía conservadora. Del total de las pacientes un 16.13% no se les brindo procedimiento quirúrgico. (figura 17). De las pacientes a las cuales se les realizó cirugía sea esta posterior o no a quimioterapia neoadyuvante, un 59.68% tenían afectación ganglionar. (figura 18)

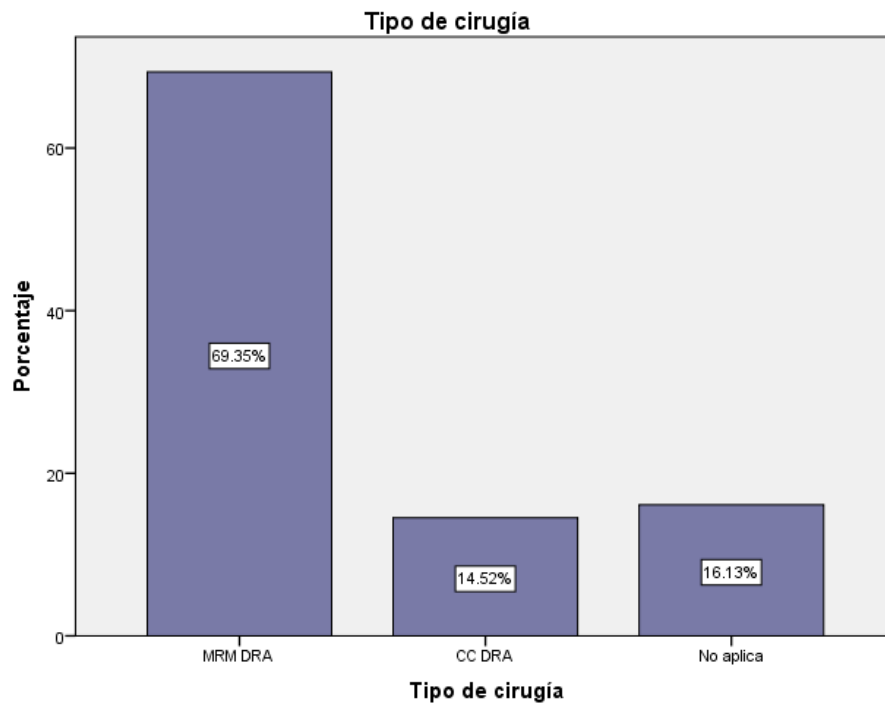


Figura 17

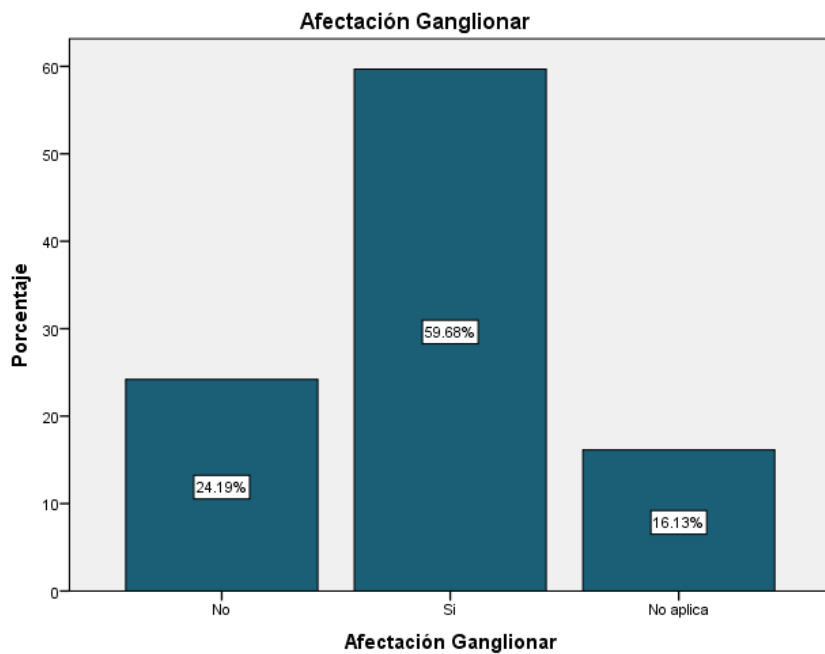


Figura 18

En la figura 19 se logra observar que el 54.84% de las pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia en conjunto como tratamiento adyuvante. Un 8.06% se les ofreció tratamiento paliativo y un 6.45% no recibieron tratamiento adyuvante.

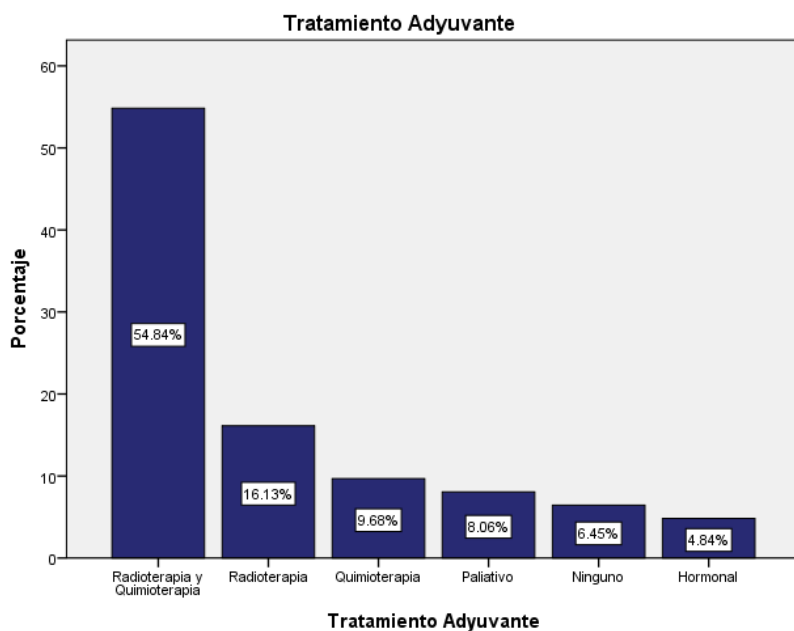


Figura 19

Con respecto a la presencia de actividad tumoral se encontró al momento del estudio que un 40.32% presentaron actividad tumoral (figura 20), siendo la más frecuente recurrencia en un 22.56%, seguido de la progresión en un 16.13%. (figura 21). El 59.68% de las pacientes no presentaron actividad tumoral.

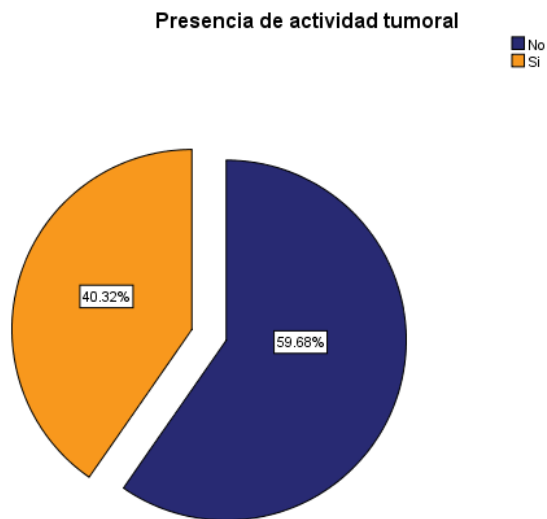


Figura 20

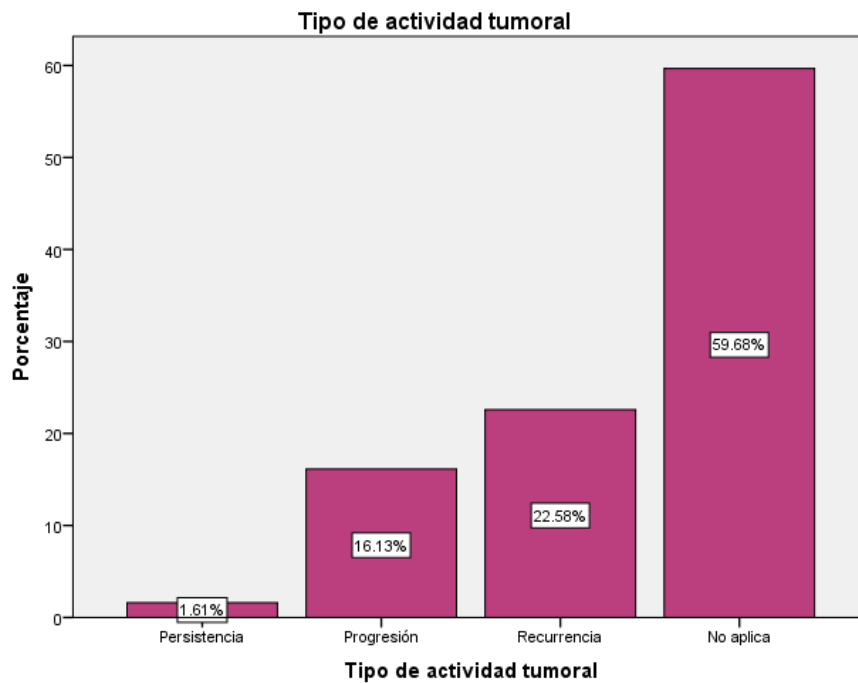


Figura 21

De las pacientes que presentaron progresión un 4.84% se detectó en Hígado, seguido de un 3.23% que lo presentaron en mama contralateral, un 1.61% presentaron progresión a cerebro, pulmón y otros con más de dos sitios. (figura 22) solo un 1.61% presentó persistencia siendo este al sistema óseo. (figura 23)

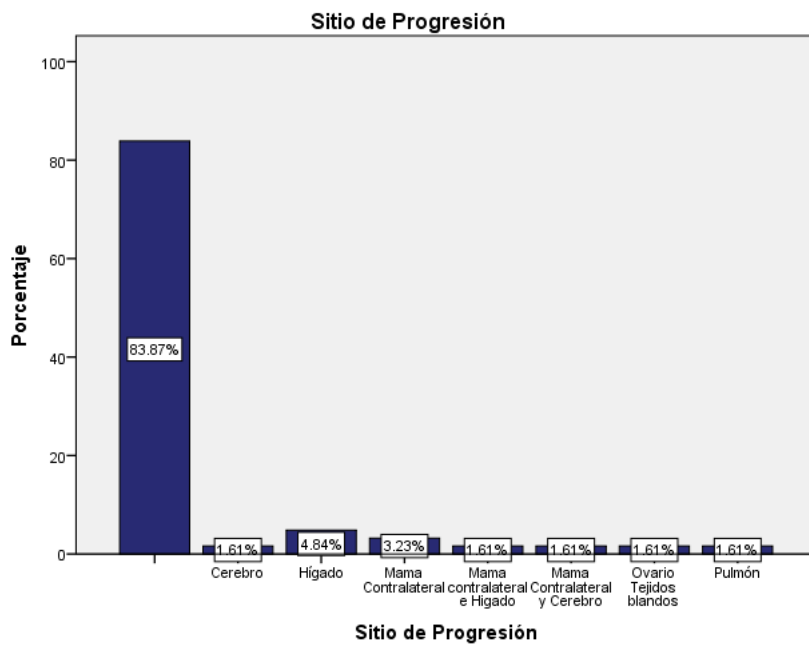


Figura 22



Figura 23

En lo que respecta a la presencia de recurrencias se encontró en un 8.06% tuvieron recidiva a ganglios, seguido de un 4.84% a hígado y 3.23% a sistema óseo. El restante presentó recurrencia cutánea, a mama contralateral y pulmón cada uno en un 1.61% (figura 24)

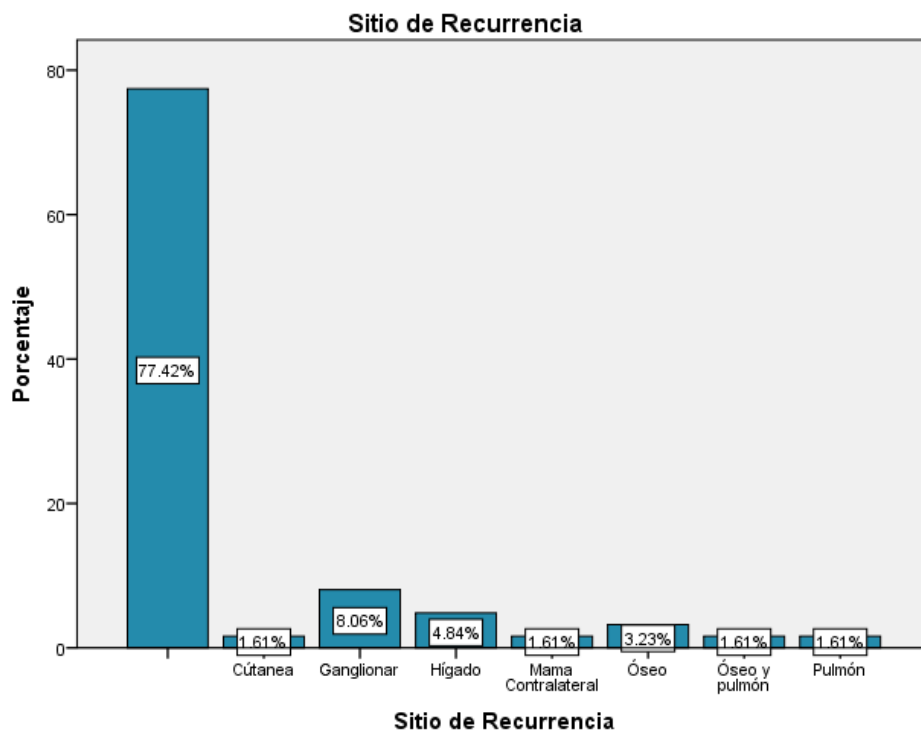


Figura 24

La condición actual de las pacientes al momento del estudio se encontró que un 75.81% están vivas las cuales 59.98% se encuentran en vigilancia y 16.13% en tratamiento, no así el 24.19% restante que están fallecidas. (figura 25)

Evolución de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón 2016 a 2017.

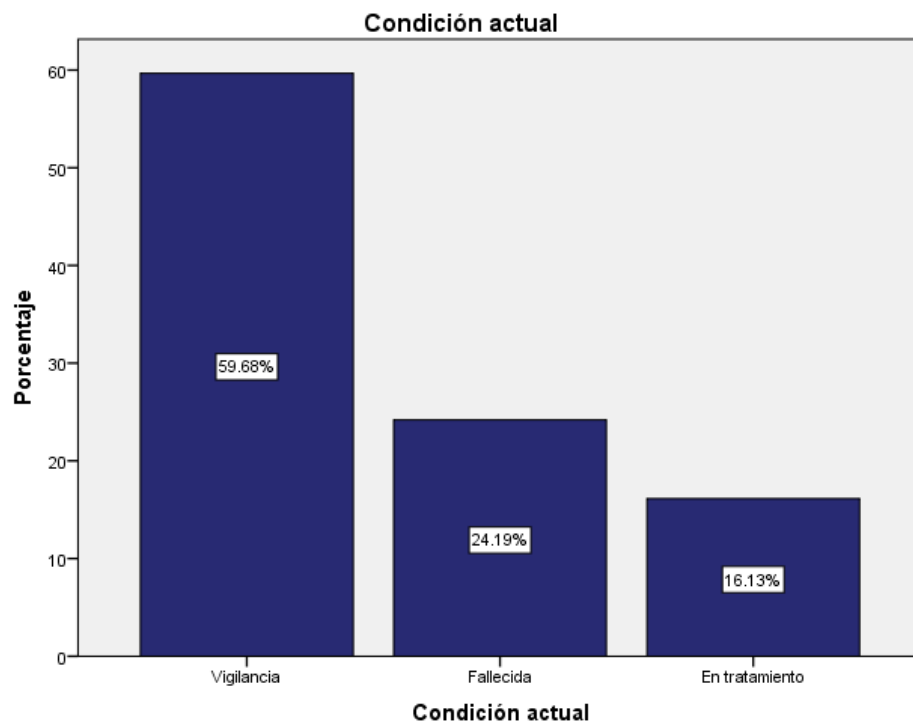


Figura 25

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Entre los hallazgos relevantes en este estudio se encontró una incidencia para HER 2 del 16.3% durante el período en estudio, el cual se relaciona con datos a nivel internacional que reportan un rango de 17 a 20%. A la vez encontramos una edad promedio de 53 años con un rango de edad predominante mayor de 51 años, con una etapa clínica II B con gradación moderadamente diferenciado, se encontró que el 24.19% de las pacientes al momento del estudio ya habían fallecido, con una tasa anual de 22.2%.

Entre las limitantes del estudio destaca, el tamaño de la muestra, ya que disminuyó de 89 pacientes a 62, dado que 13 pacientes abandonaron tratamiento o se trasladaron al INSS y 14 que presentaron expedientes incompletos. Por lo tanto, dichas casos no pudieron ser analizados. Entre otros limitantes encontramos que las pacientes analizadas no recibieron tratamiento terapia blanco a diferencia de los antecedentes a nivel internacional en donde reciben la terapia específica.

Los resultados obtenidos en lo que respecta a la edad en donde se obtuvo predominio de las pacientes mayor de 51 años concuerda con el estudio realizado por Quevedo, Landa y García, en donde encontraron el 64% mayor de 50 años. Según las características anatomopatológicas predominó el tipo histológico carcinoma ductal infiltrante en un 96.8%, con segundo grado de diferenciación en el 60.7%, datos que se relacionan con el estudio realizado por Guerra.

Al realizar la clasificación molecular se obtuvo un 51.61% que expresaron HER-2 y un 48.39% se clasificaron en el subtipo Luminal B, datos que se relaciona con los obtenidos a nivel internacionales en el estudio realizado en Venezuela por Guerra reporta la sobreexpresión de HER-2 con 62.5% y luminal B se expresó en el 37.4% de los casos.

En lo que respecta al estadio clínico encontramos predominio del estadio II B en un 27.42% datos que no se relacionan con el estudio realizado por Tellez Bernal, Mendoza Lopez y Alonso Martinez en donde un 25.4% fueron III A, orientándonos que se diagnosticó en estadios más tempranos, esto posiblemente a una detección de manera oportuna de signos y síntomas al autoexamen como al examen clínico, pero no hay que menospreciar que los estadios avanzados juntos suman el 50% de la población siendo un factor de mal pronóstico para la paciente.

Según la secuencia de tratamiento brindado a las pacientes se relaciona con los datos obtenidos en el estudio realizado por Guerra, en el que indican que más del 50% de las pacientes se inició manejo neoadyuvante, cirugía y adyuvancia en este estudio se observó que un 54.84% siguió esa secuencia iniciando tratamiento neoadyuvante (quimioterapia).

Las pacientes al momento del estudio encontramos actividad tumoral en un 40.32%, en donde 22.58% fueron recurrencia cuyo sitio predominante fue ganglionar con 8.06% seguido de hígado 4.84%, en lo que respecta a la progresión se presentó en el 16.13% de los casos siendo el sitio más común hígado con 4.84%.

Los valores de recurrencia encontrados son más altos que los descritos a nivel internacional, donde describen una recurrencia en el estudio de Téllez Bernal Mendoza López y Alonso Martínez de un 21.56%, y en el estudio de Quevedo, Landa y García de un 36%, pero esto fue en un promedio de seguimiento de 5 años, a diferencia de este estudio que el tiempo de seguimiento fue de 20 meses aproximadamente. Esto también se puede explicar debido a que las pacientes de este estudio no tuvieron acceso a terapia blanco. El sitio de aparición de la recurrencia varió ya que según Téllez Bernal, Mendoza López y Alonso Martínez indicaron como sitio frecuente el sistema nervioso central y piel, y en el estudio Quevedo, Landa y García predominó recidiva a sistema óseo y pulmón, en este estudio se encontró como sitio frecuente recidiva a nivel ganglionar y hepático.

X. CONCLUSIONES

1. En este estudio las pacientes tenían una edad de 53 años, de procedencia urbana, sin antecedentes familiares de cáncer en la familia, en lo que respecta a los antecedentes reproductivos se encontró a las pacientes con menarca mayor de 11 años no usaban anticonceptivos orales, tuvieron más de tres embarazos a término, siendo el primero a una edad promedio de 20 años y una menopausia menor a los 55 años.
2. Se diagnosticó a las pacientes en estadio clínico II B, con tipo histológico carcinoma ductal infiltrante con gradación moderadamente diferenciado. Más de la mitad de las pacientes siguieron las secuencias quimioterapia neoadyuvante, cirugía y tratamiento adyuvante.
3. Un poco menos de la mitad de las pacientes a más de año de seguimiento presentaron actividad tumoral. Predominando la recurrencia a ganglios linfáticos e hígado. La mitad de las pacientes que presentaron actividad tumoral al momento del estudio fallecieron.

XI. RECOMENDACIONES

Considerando que la incidencia no es muy alta realizar gestión con trabajo social y organizaciones no gubernamentales la disponibilidad de la terapia blanco para este grupo de pacientes tomando en cuenta criterios de selección basados en otros factores pronósticos independiente del HER-2.

Se recomienda dar seguimiento a este grupo de pacientes, para tener la sobrevida a cinco años y el coste económico para para el sistema por todo lo que implica el manejo de estos pacientes versus el costo de trastuzumab.

XII. Bibliografía

- Arce Salinas , C. (2011). Cáncer de mama . *Oncoguía, Cancerología*, 77-86.
- Brenes , M. A., Brenes F. , J., & Nuñez Rodriguez , C. (2013). Cáncer de mama, Características anatomopatológicas . *Revista Medica de Costa Rica y centroamerica LXX*, 395-399.
- Cárdenas Sanchez, J., & colaboradores, y. (2017). *Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama*. Colima Mexico: ELSEVIER.
- Colonia , A., Rivera, J., Orozco , J., & Marín , D. (2015). HER 2: un marcador molecular usado en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama. *Revista médica Risaralda*, 21(1), 31-37.
- Guerra, M. A. (2014). Factores Pronósticos y predictivos en el cancer de mama con sobre-expresión del Her-2/neu. *Rev Venez Onco*.
- Icaza, g. (2017). Descripción epidemiológica de la mortalidad del cancer de mama en mujeres en Chile. *revista medica chile*, 145, 106-114.
- Martinez, S. (2015). Cancer de mama en mujeres menores de 40 años con influencia de los marcadores inmunohistoquimicos y pronostico de las pacientes diagnosticadas durante enero 2014 a julio 2015 en el servicio de ginecologia oncologica del Hospital Bertha Calderon Roque.
- Movicancer . (2018). Entendiendo el cáncer de mama .
- OMS. (2018). GLOBOCAN 2018 (IARC). *Cáncer de mama en las Américas* .
- Ordoñez, N. M., Bastidas, B. E., & Castro, L. I. (2013). Importancia de los receptores hormonales en cáncer de mama. *Revista Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca*.
- Poveda, J. (2017). Perfil inmunohistoquimico en mujeres atendidas en el Hospital Bertha Calderon Roque en el periodo enero 2016 a enero 2017.
- Quevedo, K., Landa, A., & García, V. (2016). HER-2/neu en cancer de mama localmente avanzado . *Gaceta mexicana de Oncología* , 108-115.
- Rodríguez Guerra , M. A., Lacruz , J. C., López, F., Borges , R., & Delgado M. , J. R. (2014). Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama con sobreexpresión del HER2/NEU. *Revista Venezolana oncol*, 26(3), 175-186.
- Sánchez , E. (2015). Últimos Avances en el tratamiento de cáncer de mama.
- Tellez Bernal , E., Mendoza Lopez , A., & Alonso Martinez , J. C. (2015). Evolución de los pacientes con cancer 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 de los Poderes del Estado de Puebla. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14(6), 319-322.

Evolución de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón 2016 a 2017.

Tercero , R. (2017). Comportamiento clínico, histológico y molecular e influencia de los marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento de las pacientes atendidas con cáncer de mama en el servicio de gineco oncología del Hospital Bertha Calderon entre enero a diciembre 2017.

XIII. ANEXOS

Cuadro de estadificación

Cuadro 1 •
Sistema TNM

Tumor primario	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	CDIS Carcinoma Ductal in Situ CLIS Carcinoma Lobulillar in Situ Enfermedad de Paget del pezón
T1	Tumor ≤ 20 mm
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor > 1mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor
T1b	Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor
T1c	Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor
T2	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor
T3	Tumor > 50 mm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o dermis (ulceración o nódulos cutáneos). La invasión a la dermis, no se considera como T4
T4a	Extensión a la pared torácica, no incluye solo la adherencia o invasión al músculo pectoral
T4b	Ulceración y/o nódulos satélite y/o edema (incluye piel de naranja) de la piel, que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	T4a y T4b combinados
T4d	Carcinoma inflamatorio
Ganglios	
Nx	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en los ganglios regionales
N1	Metástasis móviles en ganglios ipsilaterales, del nivel I o II de la axila
N2	Metástasis en ganglios ipsilaterales en el nivel I o II de la axila, que están fijos o en conglomerado. Ganglios positivos en la cadena mamaria interna, en ausencia de ganglios axilares clínicamente palpables
N2a	Metástasis en ganglios axilares del nivel I o II, fijos entre ellos o a otras estructuras
N2b	Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de ganglios axilares clínicamente detectables
N3	Metástasis a ganglios infraclaviculares (nivel III) ipsilaterales con o sin involucro a ganglios de los niveles I o II. Ganglios a en la cadena mamaria interna con afección de los ganglios del nivel I o II axilar Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afección de los ganglios axilares o de la cadena mamaria interna
N3a	Metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis a ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna
N3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales
Metástasis	
M0	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia
cM0 (i+)	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero existen depósitos moleculares o microscópicos detectados por células tumorales circulantes en sangre, médula ósea o ganglios regionales menores a 0.2 mm in un paciente sin síntomas de metástasis
M1	Metastásis a distancia detectables

Estadio	T	N	M
0	Tix	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1MI	M0
	T1	N1MI	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

(Arce Salinas , 2011)

Ficha de recolección

Ficha de recolección N°

Exp

Nombre

Edad

Procedencia Urbano _____ Rural _____

Antecedentes personales de cáncer _____

Antecedentes familiares de cáncer de mama _____

Antecedentes reproductivos Menarca temprana Sí _____ No _____

Número de embarazos a término 0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ más de 3 _____

Edad de primer embarazo _____

Antecedentes de aborto Sí _____ No _____

Uso de ACO Sí _____ No _____

Menopausia tardía Sí _____ No _____ No aplica _____

Fecha valoración 1ra vez _____

Estadio Clínico _____

Presencia de metástasis inicial (sitio) _____

Características anatomopatológicas

Tipo Histológico Carcinoma Ductal _____ Carcinoma lobulillar _____

Grado de Diferenciación 1 _____ 2 _____ 3 _____

Clasificación molecular Luminal B _____ HER 2 _____

Tratamiento fecha de 1er tratamiento _____

Manejo inicial Quimioterapia neoadyuvante _____ Cirugía _____ Paliativo _____

Tipo de cirugía MRM + DRA _____ CC +DRA _____ No aplica _____

Afectación ganglionar Sí _____ No _____ No aplica _____

Tratamiento Adyuvante Ninguno _____ RT+ QT _____ RT _____ Hormonal _____ Paliativo _____

Estado Clínico Presencia de actividad tumoral Sí _____ No _____

Tipo de actividad tumoral Recurrencia _____ Progresión _____ Persistencia _____ No aplica _____

Sitio de Recurrencia _____

Sitio de Progresión _____

Sitio de Persistencia _____

Condición actual Vigilancia _____ En tratamiento _____ Fallecida _____