

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**INFLUENCIA DEL RECEPTOR DOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO
EPIDÉRMICO HUMANO EN EL TIEMPO DE PROGRESIÓN DEL PACIENTE
CON CANCER DE MAMA EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE
EN EL AÑO 2017**

TESIS

PRESENTADA POR BACHILLER

RIVEROS HERRADA CARLA PAOLA

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

LIMA – PERÚ

2021

ASESOR

Dr. BRYSON MALCA, Walter Florencio

AGRADECIMIENTO

Agradezco al hospital que me permitió realizar la presente investigación, al igual que al Dr. Bryson Malca Walter Florencio quien me brindo el apoyo como asesor para lograr el desarrollo de la presente tesis.

DEDICATORIA

A mis padres, Ricardo Riveros Quispe y Melva Rosa Herrada Aguilar, por apoyarme durante mi formación como médico. A mis hermanas por estar a mi lado siempre, y a mi familia Miguel Ángel Ferrario Bazalar y Francesco Nicola Ferrario Riveros por formar parte de mi vida.

RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna que sigue siendo la segunda más frecuente y causa principal de muerte en el Perú. Sin embargo, hay que tener en cuenta los diferentes subtipos, siendo uno de ellos el oncogén HER2, que funciona como factor pronóstico, predictivo y clínico, mostrándonos la evolución de la enfermedad y del tratamiento.

Objetivo: Determinar la influencia del factor de crecimiento epidérmico humano dos como factor de riesgo en la progresión en mujeres con neoplasia mamaria del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el año 2017.

Material y método: Es un estudio analítico de tipo casos y control, observacional, retrospectivo, transversal, no experimental. Conformado por una muestra de 142 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama tipo HER2, del servicio de oncología del HNHU en el año 2017. La técnica para la recolección se hizo mediante el uso de una ficha de recolección de datos.

Resultados: De los 142 pacientes con cáncer de mama tipo HER2, se encontró un 89,4% tuvo una evolución desfavorable en el cáncer de mama, un 74,4% recibió como tratamiento inicial quimioterapia, presentando 78,9% un diagnóstico histológico mal diferenciado, del cual un 66,9% hizo metástasis, solo un 25,6% recibió terapia biológica, y haciendo recurrencia un 76,8%, teniendo en cuenta que la asociación del HER2 genera un mayor riesgo (OR = 5,1) con mal pronóstico del paciente con cáncer de mama

Conclusiones: Se observa que el 89,2% que está asociado al HER2 genera un mayor riesgo (OR=5,1) en los pacientes con cáncer de mama.

Palabras clave: Cáncer de mama, influencia del HER2, tiempo de progresión

ABSTRACT

Breast cancer is the malignant neoplasm that continues to be the second most frequent and main cause of death in Peru. However, we must take into account the different subtypes, one of them being the HER2 oncogene, which functions as a prognostic, predictive and clinical factor, showing the evolution of the disease and treatment.

Objective: To determine the influence of human epidermal growth factor two as a risk factor in progression in women with breast cancer at the Hipolito Unanue National Hospital in 2017.

Material and method: It's an analytical study of type cases and control, observational, retrospective, transversal, not experimental. Conformed by a sample of 142 patients diagnosed with breast cancer type HER2, from the oncology service of the HNHU in 2017. The technique for the collection was done through the use of a data collection form.

Results: Of the 142 patients with breast cancer type HER2, 89.4% had an unfavorable evolution in breast cancer, 74.4% received chemotherapy as initial treatment, presenting 78.9% a poorly differentiated histological diagnosis, of which 66.9% metastasized, only 25.6% received biological therapy, and making recurrence 76.8%, taking into account that the association of HER2 generates a greater risk (OR = 5,1) with poor prognosis of the patient with breast cancer.

Conclusions: It is observed that the 89.2% that is associated with HER2 generates a greater risk (OR = 5,1) in breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer, HER2 influence, time of progression.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad degenerativa y una de las neoplasias malignas más frecuentes que involucra la glándula mamaria, con una alta incidencia en la población femenina; trayendo consigo problemas psíquicos, psicológicas y dificultando la calidad de vida de las pacientes. Dentro de las características clínicas existe el tipo HER2, la presencia de esta proteína hace que la tumoración produzca un exceso de esta proteína, volviéndose agresivo y de mal pronóstico, con una mayor proliferación al poco tiempo, y con mayores tasas de recaídas.

En el primer capítulo se plantea el problema, de cómo la presencia y el exceso de esta proteína hace que la patología sea más agresiva, además también se desarrollaran los problemas específicos, así como también los objetivos.

En el segundo capítulo revisamos los antecedentes bibliográficos sobre el tema y sentamos las bases teóricas.

En el tercer capítulo definimos el tipo de metodología, área de estudio, población y muestra que se usa en el presente trabajo. La técnica y recolección de datos, usando el instrumento, el cual nos facilitará el desarrollo de este trabajo y nos dará alcances sobre el desarrollo del cáncer en nuestra población de estudio.

En el cuarto capítulo se analizan los resultados obtenidos durante el desarrollo de esta investigación, buscando demostrar la asociación entre el HER2 y el tiempo de progresión del paciente con cáncer de mama en el año 2017.

En el quinto capítulo se hará referencia a las conclusiones y recomendaciones del presente trabajo de investigación, que nacen de los resultados obtenidos, buscando además alternativas que ayuden a mejorar la detección precoz de casos en la población sobre de esta enfermedad.

ÍNDICE

CARATULA	I
ASESOR	II
AGRADECIMIENTO	III
DEDICATORIA	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
INTRODUCCIÓN	VII
ÍNDICE	VIII
LISTA DE TABLAS	XI
LISTA DE GRÁFICOS	XIII
LISTA DE ANEXOS	XIV
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	1
1.2.1. GENERAL	1
1.2.2. ESPECÍFICOS	2
1.3. JUSTIFICACIÓN	2
1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO	3
1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	4
1.6. OBJETIVOS	4
1.6.1. GENERAL	4

1.6.2. ESPECÍFICOS	4
1.7. PROPÓSITO	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	6
2.2. BASE TEÓRICA	10
2.3. MARCO CONCEPTUAL	18
2.4. HIPÓTESIS	19
2.4.1. GENERAL	19
2.4.2. ESPECÍFICOS	19
2.5. VARIABLES	19
2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS	20
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	22
3.1. DISEÑO METODOLÓGICO	22
3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	22
3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN	22
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	22
3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	25
3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	26
3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	26
3.6. ASPECTOS ÉTICOS	26
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y RESULTADOS	27
4.1. RESULTADOS	27
4.2. DISCUSIÓN	35

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	37
5.1. CONCLUSIONES	37
5.2. RECOMENDACIONES	37
BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXOS	46

LISTA DE TABLAS

TABLA Nº 1	Regresión Logística múltiple: entre la progresión del cáncer de mama y los factores de riesgo (HER2, metástasis, diagnostico histológico, tratamiento inicial, recurrencia), en pacientes mujeres atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Hipolito Unanue en el año 2017	29
TABLA Nº 2	Factores de Riesgo Asociados a la progresión del cáncer de mama en mujeres, Atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Hipolito Unanue en el año 2017	30
TABLA Nº 3	Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo HER2	31
TABLA Nº 4	Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo tratamiento inicial	32
TABLA Nº 5	Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo metástasis	33
TABLA Nº 6	Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo diagnostico histológico	34

TABLA N° 7	Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo recurrencia	35
TABLA N° 8	Tabla resumen de los OR de las variables	36

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO N° 1	Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo HER2	31
GRÁFICO N° 2	Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo metástasis	33
GRÁFICO N° 3	Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo diagnóstico histológico	34
GRÁFICO N° 4	Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo recurrencia	35

LISTA DE ANEXOS

ANEXO N° 1	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	47
ANEXO N° 2	INSTRUMENTO	49
ANEXO N° 3	VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO – CONSULTA DE EXPERTO	51
ANEXO N° 4	MATRIZ DE CONSISTENCIA	54

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las mujeres es la neoplasia maligna más frecuentes y que involucra o compromete a la glándula mamaria, la cual ocupa uno de los primeros lugares en forma conjunta con la neoplasia pulmonar y del intestino grueso¹.

En la “National Cancer Institute, durante el 2015 en los Estados Unidos se diagnosticaron unos 246.660 casos de cáncer de mama invasivo, con un 5% diagnosticada en fase metastásico en la primera consulta²”.

Perú 2012 tuvo 40,9 - 100.000 habitantes (INEN). Pero para el año 2017 la incidencia anual de cáncer de mama en el Perú, tiene una estimación actual de 28 - 100,000 habitantes³.

Los pacientes con neoplasia mamaria pueden presentar una proteína llamada factor de crecimiento epidérmico humano dos, la cual condiciona un crecimiento y desarrollo agresivo que empobrece su pronóstico; sin embargo, los nuevos descubrimientos de fármacos que inhiben la función de esta proteína, mejoran su pronóstico sobre todo cuando su administración sea prequirúrgica o coadyuvante, o también postquirúrgica⁴.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la influencia en el factor de crecimiento humano dos como factor de riesgo en el tiempo de progresión del cáncer de mama en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el 2017?

1.2.1. GENERAL

- ¿Cuál es la influencia en el factor de crecimiento epidérmico humano dos como factor de riesgo en el tiempo de progresión del cáncer de mama en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el 2017?

1.2.2. ESPECÍFICOS

- ¿Cuáles son los factores sociodemográficos de los pacientes con influencia del receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión de cáncer de mama del Hospital Nacional Hipólito Unanue?
- ¿Cuál es la influencia del tratamiento quimioterápico inicial sobre el receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue?
- ¿Cuál es la relación de la metástasis en pacientes con el receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue?
- ¿Cuál es la influencia del diagnóstico histológico oportuno en pacientes con el receptor de crecimiento epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue?
- ¿Cuál es la relación de la recurrencia del cáncer de mama en el receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue?

1.3. JUSTIFICACIÓN

Justificación teórica

Las pacientes con neoplasia mamaria presentan una población muy sensible, y que han merecido la atención del ministerio de salud como una de las patologías a tener en cuenta para minimizar su aparición. La presencia de la proteína receptor epidérmico humano dos influye durante el tiempo que progresa el cáncer de mama en estas pacientes diagnosticadas y es por ello que es imprescindible determinar la presencia de este factor de todos aquellos pacientes con esta patología para determinar su evolución.

Justificación practica

Con la detección de la proteína receptor epidérmico humano dos se podrá establecer de manera más adecuada la terapéutica intervencionista, prequirúrgica y postquirúrgica.

Justificación metodológica

Para lograr los objetivos de este trabajo, se requiere el uso de técnicas de investigación adecuadas como la ficha de recolección de datos y su procesamiento a posterior; el cual pretende llegar a determinar la influencia del receptor epidérmico humano dos en el paciente con diagnóstico de cáncer de mama, asociado al tiempo de progresión, teniendo en cuenta que los resultados de la presente investigación nos mostraran más a fondo la realidad de cómo progresa la enfermedad, en conjunto con las complicaciones que conlleva.

Justificación económica social

Los pacientes con neoplasia mamaria y con proteína “receptor epidérmico humano dos”, deben tener un seguro de salud, ya que el tratamiento para esta patología específica va en aumento, siendo muy costosos y agravando la economía de los pacientes.

1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

Delimitación Espacial

El estudio se realizó en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, ubicado en la Av. Cesar vallejo 1390, El Agustino, Lima – Perú

Delimitación Temporal

El estudio se desarrolló desde el 1 de enero del 2017 hasta el 31 de diciembre del 2017

Delimitación Social

La población femenina con neoplasia mamaria y que presenten la proteína HER2

Delimitación Conceptual

La proteína “receptor epidérmico humano dos” favorece el crecimiento y tiene influencia en una evolución desfavorable de estos pacientes por lo que es imprescindible su detección.

1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Económico: El investigador no cuenta con financiamiento para correr con todos los gastos.

Tiempo: El tiempo dedicado a la recolección de datos se ve escaso y el personal de historias clínicas y laboratorios no era muy participativo.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. GENERAL

- Determinar la influencia en el factor de crecimiento epidérmico humano dos en el tiempo de progresión en mujeres con cáncer de mama del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

1.6.2. ESPECÍFICOS

- Identificar los factores sociodemográficos de los pacientes con influencia del receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama del Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- Evaluar la influencia del tratamiento quimioterápico inicial sobre el receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- Determinar la relación de metástasis en pacientes con el receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

- Establecer la relación del diagnóstico histológico oportuno en pacientes con el receptor de crecimiento epidérmico humano dos del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- Evaluar la relación de la recurrencia del cáncer de mama con el receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

1.7. PROPÓSITO

El propósito de esta investigación se orienta a proporcionar información válida y confiable a las autoridades y al servicio de oncología del Hospital Nacional Hipólito Unanue, sobre cómo influye el receptor dos de factor de crecimiento epidérmico humano en el tiempo de progresión en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y que han sido tratadas con quimioterapia en el año 2017; el cual también ayudara al personal a tener una mayor información integral sobre el desarrollo y/o conocimiento del tema, y servir de base a futuras investigaciones.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS INTERNACIONALES

Bárbara García – Valdecasas Vilanova “Cáncer De Mama: Estudio En Focos neoplásicos invasores Y no invasores de la expresión del her2 y Su Relación Con La Supervivencia” Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – Departamento De Ciencias Morfológicas Y Servicio De Anatomía Patológica”; España 2015. “Múltiples estudios han demostrado que las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en edades jóvenes tienen peor pronóstico y establecen la edad como un factor pronostico independiente. Estudios epidemiológicos demuestra que a igualdad de estadio clínico las pacientes de mayor edad tienen mejor pronóstico, que las jóvenes. El diagnostico a edades jóvenes se asocia con una mayor afectación axilar, mayor tamaño de los tumores y negatividad de los receptores hormonales. Las mujeres mayores de 35 años tienen peor pronóstico, muestran un riesgo superior tanto de recidiva de la enfermedad como de desarrollar metástasis a distancia. Además de una mortalidad mayor. Los tumores en estas pacientes comienzan a mostrar factores de mal pronóstico como grado histológico, invasión linfovascular, necrosis y RE negativos”⁵.

María Begoña Martín Castillo “El fenotipo "basal-her2" en el cáncer de mama: caracterización clínico-molecular e implicaciones terapéuticas” “universidad complutense de Madrid – Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II”, Madrid 2016. “El HER2 es determinado exclusivamente mediante inmunohistoquímica, el cual es sensible al anticuerpo monoclonal anti – HER2 trastuzumab (Herceptin). Sin embargo, aunque el uso adyuvante y neoadyuvante de trastuzumab reduce de forma significativa el

riesgo de recaída en mujeres con cáncer de mama temprano HER2+, pero cuando se añade a la quimioterapia estándar, no todos los casos obtienen el mismo beneficio si se tiene en cuenta el elevado número de pacientes que desarrollan recurrencia de la enfermedad. Este trabajo sugiere que debería mejorarse el valor pronóstico del cáncer de mama HER2+ y desarrollar algoritmos predictivos basados en la clínica capaces de distinguir fácilmente y a priori los pacientes sensibles y no sensibles a las terapias basadas en trastuzumab”⁶.

Br. Karen Lissette Castro Molina, Br. Nadya Michelle Giralt Rodríguez “Evaluación del Desempeño de la Unidad de Mamografía del Hospital 1° de Mayo del Instituto Salvadoreño del Seguro Social” Rev. Univ. “Dr. José Matías Delgado” San Salvador, 2012. “El cáncer de mama es uno de las tumoraciones que se conoce desde antiguas épocas como una patología de mayor incidencia y mortalidad, tanto en países centrales como periféricos, siendo el cáncer de mama la causa principal de muerte en la población femenina a nivel global. De acuerdo con las estadísticas de GLOBOCAN desde el año 2002 el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente para la población femenina mundial, registrándose más de 1’150,000 nuevos casos durante ese año, lo que corresponde a una tasa ajustada por edad (ASR, por las siglas de Age Standardized Ratio) de 37.4 por 100,000 mujeres. Con una tasa más alta en los países más desarrollados (67.8), y en los menos desarrollados con 23.8”⁷.

Olga Prieto Gómez “Evaluación De Her2, Topoisomerasa 2 Alfa Y Ki67 Por Técnicas De Hibridación In Situ (Duocish Vs. fish) e Inmunohistoquímica En Cáncer De Mama” “Universidad De Santiago De Compostela Departamento De Anatomía Patológica E Ciencias Forenses” Santiago de Compostela, 2014. “Según el IARC (International Agency for Reseach on

Cancer) del año 2008, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres y primera causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Los factores reproductivos que incrementan el riesgo de padecer cáncer de mama como la historia menstrual larga, nuliparidad, tratamiento hormonal en la posmenopausia, o el uso de contraceptivos. La infertilidad y la ausencia de lactancia son factores que aumentan el riesgo, por el contrario, un embarazo antes de los treinta años y una lactancia prolongada parece que son factores que disminuyen el riesgo. Estudios epidemiológicos demuestran relación entre las hormonas esteroideas (andrógenos, estrógenos y progesterona) y el cáncer de mama: la incidencia de cáncer de mama aumenta más rápidamente antes de la menopausia que después de la misma, en la que cesa la producción de estrógenos y progesterona por los ovarios y disminuye gradualmente la producción de andrógenos, sin que los antecedentes familiares estén presentes o no”⁸.

Recomendación para la determinación de HER2 en cáncer de mama. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (Seap) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (seom) rev. Esp. patol, 42, 1: 3 – 16. “El gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2, se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 y codifica la proteína HER2, un receptor transmembrana con actividad tirosina cinasa. El HER2 pertenece a la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), llamada también familia HER, esta familia está compuesta por cuatro miembros (HER1 a HER4), que juega en condiciones fisiológicas en la comunicación intercelular, entre célula y estroma. Sin embargo, los receptores HER presentan una actividad de señalización anómala particularmente oncogénica. De manera muy remarcable, el uso de trastuzumab adyuvante (post – operatorio) en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo reduce a la mitad el riesgo de recaídas y en un tercio el riesgo de mortalidad”⁹.

NACIONALES

Marcia Carrasco, Henry Gómez y Carlos Vigil “Factores pronósticos en cáncer de mama, estadio clínico temprano (I – IIa) sometidos a cirugía como tratamiento de inicio”, 2013, 3, 2. “El estudio fue de tipo observacional, descriptivo de una serie de casos retrospectiva. Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama en estadios clínicos I – IIA, que fueron sometidas a cirugía como tratamiento de inicio con estado conocido del RE, RP y HER2, y que no hayan recibido terapia anti – HER2. El tratamiento adyuvante puede mejorar el pronóstico de las pacientes, mientras, es evidente que hay grupos que no se llegan a beneficiar con este tratamiento. Uno de los factores de pronóstico más conocidos es el compromiso ganglionar. En este estudio, se determinó que la significancia se encontraba estratificando a los pacientes por número de ganglios comprometidos antes que por estadio clínico. Las tasas de sobrevida libre de recurrencia a distancia a 5 años descritas por el NSABP son del 82,8% para ganglios negativos, 73% para 1 – 3 ganglios positivos, del 45,7% para 4 – 12 ganglios positivos, y del 28,4% para ≥ 13 ganglios positivos”¹⁰.

Carlos Gonzáles Müller “características patológicas asociadas al carcinoma de mama her2”, 2015, 66, 2, 89 – 99. “Plantea determinar la prevalencia y las características patológicas asociadas a la sobreexpresión del HER2 en el cáncer de mama infiltrante primario. En el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se encontró la sobreexpresión HER2 en el tipo histológico ductal infiltrante no especificado y en el lobulillar infiltrante. Sólo la ausencia de expresión de receptores de estrógenos resultó una característica asociada independientemente. Concluyo en que la prevalencia de sobreexpresión y sus

características asociadas fueron el tipo histológico ductal infiltrante no especificado, la presencia de enfermedad de Paget de pezón y la ausencia de expresión de receptores de estrógenos”¹¹.

Milko Garcés, Joseph Pinto, Manuel Marcelo, Henry Gómez “Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial”, 2012, 2, 1. “El cáncer de mama forma parte de un grupo heterogéneo con distintos perfiles de expresión genética. En la actualidad se logra identificar mediante el estudio inmunohistoquímico de marcadores como RE, RP y HER2”. “La distribución de los subtipos de cáncer de mama en una población está influenciada por la etnicidad, la edad y medio ambiente”. “El proceso de metástasis de las células tumorales depende de la expresión simultánea de un conjunto de genes, debido a esto es predecible que se observen diferentes patrones de recurrencia, influyendo en el lugar y en el tiempo en la que ocurre. Con respecto a las tasas de recurrencia, se observó que los tipos HER2 presentaron una mayor proporción de metástasis a distancia. Un estudio realizado, en 793 pacientes sometidas a cirugía conservadora de la mama, reportó una incidencia acumulada de recurrencias locales del 1,8%, donde la incidencia acumulada para HER2 fue de 8,4%”¹².

2.2. BASE TEÓRICA

La glándula mamaria tiene como parte de su arquitectura, lóbulos que continúan como lobulillos unidos entre sí a través de los conductos galactóforos, por los que drenan la leche hacia el exterior por el pezón. La mama también contiene vasos sanguíneos y son los encargados de llevar el flujo sanguíneo adecuado; la tonalidad y consistencia se debe al rico tejido celular subcutáneo. Histológicamente el origen de la transformación maligna al parecer está en las

células epiteliales ductales. El crecimiento y difusión puede desarrollarse de manera local, teniendo en cuenta que la vía linfática y hematógena, son medios de diseminación¹³.

El cáncer de mama¹ es el tumor maligno más frecuente en las féminas y en la actualidad en lo que respecta a salud pública, se estima que un aproximado de 10 y 20% de la población femenina padece esta patología. Un factor importante su diversidad heterogeneidad, que involucra diversas entidades con diferentes pronósticos y tratamientos¹⁴.

La detección oportuna y los modernos fármacos en el tratamiento, han conseguido una reducción en la mortalidad mejorando sustancialmente el factor pronóstico y por ende ofreciendo una mejor calidad de vida en la población femenina; sin embargo, aún permanece como una de las primeras causas de mortalidad^{14 – 20}.

Etiopatogenia del HER2

El cáncer de mama tiene una etiología multifactorial, en el que su estructura molecular se ve alterada por mutaciones génicas, con un alto grado de diseminación maligna y con alta capacidad de infiltración tanto local como a distancia¹².

El oncogén HER2 “factor de crecimiento epidérmico humano dos”, fue detectada en un 20 – 30% de cánceres de mama en el año 1985, dándole un valor pronóstico para el cáncer de mama junto a la sobreexpresión de su proteína y del ARNm. Actualmente sirve como factor pronóstico y predictivo para los pacientes con neoplasia mamaria; además de tener una función como diana terapéutica en los nuevos tratamientos.

En un inicio el gen se llamó erbB-2, siendo evidente la alteración génica en las tumoraciones; la amplificación del oncogén HER2 (erbB/neu) dio a la codificación de una proteína (185kDa), la cual está localizada en las membranas de las células y que a su vez están asociadas a los receptores del

factor de crecimiento, con un predominante dominio tanto extracelular como intracelular, factor que interactúa con la enzima Tirosina – quinasa. Generando así una sobreexpresión de esta oncoproteína, rebasando los niveles normales de receptores, pueden llegar a sobre expresar 30000 receptores e incluso llegar a 1 millón de receptores por cada célula. Esto es suscitado e iniciado a través de una cascada de transmisión de señales hacia el núcleo a partir de la enzima tirosina – quinasa, la cual sobre estimula la división celular, generando un crecimiento anómalo en el tejido, con un potencial maligno.

Aproximadamente un 20% de carcinomas de mama tienen la sobreexpresión del oncogén HER2, sin embargo, no es el único órgano al cual afecta, ya que también tiene una amplificación sobre otros adenocarcinomas como los cánceres de ovario, páncreas, vejiga y pulmón e incluso se ha encontrado entre un 10 – 20% sobre expresado en el cáncer gástrico.

Por otra parte, factores como el tiempo prolongado de uso de algunas hormonas, la primera menstruación producida antes de los 12 años, sumado a eso la aparición o el inicio tardío del periodo menopáusico y el hecho de no haber tenido gestaciones o ser de gestación añosa, una obesidad centrípeta con un IMC alto, son también elementos que potencian el riesgo de la aparición de esta patología

Cuadro clínico

El cuadro clínico inicial tiene que ver con la presencia de una pequeña tumoración indolora y que puede ser de hallazgo accidental en un examen rutinario; si a esto se suma galactorrea anormal con presencia de sangre o pus eleva el umbral de sospecha. Si esta tumoración es fija, dura, espiculada y profunda con compromiso retráctil de la aureola o del pezón, con edema y coloración rojiza conocida como “piel de naranja”, sumado a que pueden aparecer ganglios en la región axilar o supraclavicular, vienen a constituir signos inherentes de la presencia de una neoplasia mamaria. La metástasis se

propaga por intermedio de dos vías; el sistema linfático y el sistema vascular. Se suele evidenciar compromiso ganglionar en la región superior y externa de la mama por lo general y solo un 3% es multicéntrico. Desde el inicio de la transformación del epitelio, estas células tumorales se diseminan y propagan a través de los conductos galactóforos, luego a los vasos linfáticos, para finalmente pasar a los vasos sanguíneos del estroma; esta es la etapa en la que puede detectarse precozmente y detenerse para que no pueda comprometer tanto a la piel como a la pared torácica. La vía linfática es proclive para la metástasis hacia los ganglios satélites axilares. *“(Arroyo Yustos, 2015), menciona que los tumores situados en los cuadrantes internos pueden invadir los ganglios de la mamaria interna que, al infiltrar los vasos sanguíneos de la glándula mamaria, algunos grupos celulares pueden desplazarse por el torrente sanguíneo y colonizar órganos a distancia, dando lugar a las metástasis. Los órganos afectados con más frecuencia son el hueso, el pulmón y el hígado y, con menor frecuencia, la piel, el cerebro, las meninges, el peritoneo, las glándulas suprarrenales, el aparato digestivo y los órganos genitales internos”²¹.*

Método diagnóstico

El examen físico sigue siendo el principal y primer método preventivo de diagnóstico a través de la palpación, sin embargo, la presencia de una pequeña masa en alguno de los cuadrantes mamarios y/o axilar, con sospecha, se tiene que necesariamente solicitar el apoyo de pruebas complementarias, como el de la biopsia dirigida, siendo uno de los exámenes complementarios con importancia diagnóstica, además de análisis hematológicos, pruebas radiológicas, entre otros estudios¹⁰.

“(Carlos Müller, 2015), El tamaño tumoral es el principal factor pronóstico si no hay metástasis ganglionar. Existiendo una relación lineal entre tamaño y pronóstico, de manera que este empeora a medida que aumenta el tamaño tumoral. La afectación ganglionar axilar es el factor pronóstico más importante

*en el cáncer de mama localizado. Se debe considerar tanto la presencia o no de metástasis axilares como el número de ganglios infiltrados. El grupo con el peor pronóstico es el que tiene 10 o más ganglios afectados, ya que en estas pacientes es habitual que la enfermedad tenga recidiva, a pesar de los tratamientos adyuvantes, que a su vez conlleva a un mal pronóstico*²².

Las células con alteración génica transmiten señales, que se dan mediante la formación de dímeros entre los receptores del HER2 y los factores de crecimiento, teniendo a la heregulina como principal proteína y al factor de diferenciación de neu, dando inicio a una cascada de transmisión de señales hacia el núcleo. A partir del dominio de la enzima Tirocina – quinasa, activan a genes específicos de crecimiento, dando paso a la división celular anómala. Siendo detectadas a través de técnicas de inmunohistoquímica (western blot - ELISA), y su amplificación puede realizarse y analizarse mediante la prueba de FISH o Southern blot, además de que también puede ser hallada mediante en el suero (ELISA) de aquellas pacientes con metástasis.

La importancia clínica del receptor de crecimiento epidérmico humano dos es el valor pronóstico, predictivo y el rol como diana terapéutica que tiene sobre el desarrollo del cáncer de mama en el paciente¹⁶.

Tratamiento

El enfoque que se debe dar como tratamiento a la neoplasia mamaria es fundamentalmente quirúrgico, recibiendo además en forma coadyuvante quimioterapia y/o radioterapia; también se ha establecido algunas terapias alternativas que vienen dando buenos resultados, estas son las llamadas terapias biológicas y hormonoterapias; que a su vez es de trabajo en conjunto diseñadas y desarrolladas por varias especialidades, como son ginecólogos, cirujanos, oncólogos y entre otros especialistas, que contribuyen a un óptimo tratamiento¹².

El tratamiento inicial de primera línea siempre debe ser el quirúrgico, que en estadios precoces se puede realizar cirugía conservadora siempre que sea

posible, además aporta información pronóstica. Siempre el acto quirúrgico debe estar encaminado a la exceresis de la tumoración con amplios márgenes de seguridad y la revisión de la cadena ganglionar axilar. En algunos casos se tendrá que realizar la parte de la mama la exceresis de la fascia del musculo pectoral mayor, con la intención de preservar la zona areolar conjuntamente con el pezón en aquellos pacientes que así lo requieran, especialmente cuando la tumoración tiene infiltración local²³.

La linfadenectomía se realiza cuando hay ganglios afectados, que nos va a servir para establecer un adecuado pronóstico de esta patología, a su vez, podrá controlar el infiltrado adyacente, ya que es mediante la vía linfática donde hay una alta probabilidad de que se disemine a otros órganos adyacentes y genere metástasis. Esta resección debe hacerse hasta el segundo nivel y el retiro de por lo menos 10 elementos de la cadena ganglionar para que sea valorado este vaciamiento¹⁷. El tratamiento radioactivo está indicado en los diferentes estadios, principalmente en los iniciales y siempre como coadyuvante al tratamiento quirúrgico con lo cual se puede lograr una disminución a las recidivas locales²¹. Uno de los elementos que se han convertido en pieza clave como esquema de tratamiento combinado de los pacientes con RE o RP26 es la terapia hormonal, sobre todo una vez finalizada la quimioterapia. En los pacientes con positividad HER2 esta debe acompañarse con trastuzumab, terapia biológica actual¹⁹.

La quimioterapia es parte del tratamiento sistémico del cáncer de mama, se administra en tres escenarios:

- Adyuvante a cirugía (post cirugía)
- Neoadyuvante o prequirúrgico
- Tratamiento metastásico.

El tratamiento adyuvante en la primera fase, se usa para reducir el tamaño de la tumoración y el riesgo anual de muerte y recidiva, pero hay que tener en cuenta que puede generar una toxicidad alta en el paciente, es por eso que hay que hacer una buena selección de pacientes ideales que puedan ingresar a este tratamiento precoz¹⁸.

En las pacientes menores de 30 años jóvenes y premenopáusicas que sean un HER2 factor negativo del RH, tienen un mejor beneficio y mejor pronóstico al recibir el tratamiento adyuvante. Un ejemplo de esquema farmacéutico usado de primera línea está conformado por CMF (ciclofosfamida – metotrexate – 5fluorouracilo), asociada a una antraciclina o un taxano en caso lo requiera. *(Rakha y cols, 2012) “Los datos de un metaanálisis publicado en el año 2012 mostraban un descenso en un tercio de la mortalidad a 10 años en las enfermas tratadas con esta combinación en adyuvancia”*. A las pacientes con positividad del HER2, el tratamiento adyuvante se le agrega el trastuzumab; este fármaco es un tipo de anticuerpo monoclonal, que al unirse al receptor del HER2 bloquea la actividad de este receptor, disminuyendo su expresión, inhibe el desarrollo de sus heterodímeros HER3/HER2 Neu y activa al factor de necrosis tumoral frente al tejido carcinomatoso. A estas mismas pacientes con positividad del HER2 pueden recibir incluso tratamiento neoadyuvante para bloquear y disminuir el tamaño de la tumoración, pueden iniciar con trastuzumab o pertuzumab según lo requiera, siempre asociado a un taxano (doxacatel). El pertuzumab por lo general se usa combinado con el trastuzumab y es exclusivo para pacientes con positividad del HER2, este fármaco al igual que el trastuzumab es un tipo de anticuerpo monoclonal, pero que no solo bloquea al HER2+, sino a toda la familia de los HER (EGFR – HER3 – HER4). *(Sociedad Europea de Especialistas de Cáncer de mama (EUSOMA) y la Sociedad Internacional de Geriátría Oncológica (SIOG), 2014), “En estas guías se insiste en que la edad por sí sola no debe ser criterio para decidir ningún aspecto del tratamiento. Recomiendan realizar una valoración que debe evaluar*

la comorbilidad, el estado nutricional, el nivel socioeconómico y los diversos síndromes asociados". Cuando hay presencia de metástasis, el tratamiento debe ser de manera individual para cada paciente, teniendo en cuenta la biología y evolución de la enfermedad, la carga tumoral, si la paciente ha recibido algún tratamiento adyuvante o neoadyuvante y la cantidad de toxicidad de la paciente¹⁵⁻¹⁸

Como se mencionó anteriormente para estas pacientes con este tipo de gen positivo, se puede iniciar solo con el trastuzumab, inhibe el crecimiento de las tumoraciones en el tejido mamario e incluso erradicando su presencia mediante el reclutamiento de células inmunes para acelerar la degradación de los receptores de la proteína HER2. Su mecanismo de acción se basa en inhibir al factor angiogénico, ya que se sabe que la angiogénesis es un factor importante para la supervivencia en el desarrollo de este tipo de tumoraciones malignas, ya que provee de nutrientes al desarrollo de la tumoración²². Al bloquear esta función, se inhibe la producción de crecimiento endotelial vascular, disminuyendo la supervivencia de estas células sobre el tejido, ya que el factor de crecimiento desempeña un papel importante en la regulación del ciclo celular y reparación del DNA, entonces al bloquear al receptor del HER2 se logra la interferencia de la transducción de señal, iniciando así la regresión de la tumoración, dando un beneficio terapéutico para estas pacientes con cáncer de mama tipo HER2+. Para tener una buena respuesta terapéutica del trastuzumab la concentración sérica debe ser de 10 o 20mg/ml, y solo está indicado para pacientes con metástasis de cáncer de mama con sobreexpresión HER2+; también se puede coadministrar en monoterapia, para pacientes que solo han recibido 2 regímenes de quimioterapia asociadas al menos con una antraciclina o taxano e incluso para pacientes que hayan tenido un fracaso en la terapia hormonal, y también se puede administrar para pacientes que no hayan tenido ningún régimen de quimioterapia para metástasis.

El anticuerpo 4D5 regula negativamente los niveles de la proteína HER2 e incluso inhibe el crecimiento de estas células con sobreexpresión HER2, disminuyendo la angiogénesis ya que interfiere y bloquea la interacción del HER2 con la proteína GRB2/Sem5. El anticuerpo humanizado anti – HER2, rhuMab HER2 llamado Herceptin, tiene una mayor afinidad por el dominio extracelular del HER2 que el 4D5 del cual deriva, teniendo una acción más potente, mostrando respuestas citotóxicas dependientes de anticuerpo sobre el HER2. Dentro de los efectos secundarios más frecuentes que se puedan suscitar por la infusión administrada sobre todo durante el primer ciclo son las reacciones como fiebre y escalofríos, que pueden ser de leve o moderada intensidad, tratándose con paracetamol o difenhidramina; y que según los estudios tiene una toxicidad hematológica y cardiaca baja¹⁶.

Sin embargo, en su mayoría los esquemas terapéuticos siempre están asociados a la edad, estado de salud del paciente, estadio del cáncer de mama, al tipo de tumoración, al tipo de marcador genómico, a la presencia de mutaciones en los genes heredados como el BRCA1 o BCRA2, y al subtipo de tumor¹¹.

2.3. MARCO CONCEPTUAL

Influencia del HER2: Es un tipo de oncogén, que se expresa en la proliferación del tejido influenciado por la proteína HER2 y que se observa dentro de la historia natural de la patología, influyendo en la evolución clínica; nos ayuda a discriminar a cierto grupo de pacientes con un patrón de evolución y una recurrencia distinta.

Tiempo de progresión: Es el tiempo q va a transcurrir desde la fecha en que se da el diagnóstico y/o inicio del tratamiento, hasta que empieza a empeorar diseminándose por otros órganos, y que va a determinar si el tratamiento administrado es eficaz.

2.4. HIPÓTESIS

2.4.1. GENERAL

- H_i : Existe relación en la influencia del receptor de crecimiento epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- H_0 : No existe relación en la influencia del receptor de crecimiento epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

2.4.2. ESPECÍFICOS

- H_{i1} : Hay relación entre los factores sociodemográficos en los pacientes con influencia del receptor epidérmico humano dos y el tiempo de progresión del cáncer de mama del Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- H_{i2} : Existe asociación en el tratamiento quimioterápico inicial en los pacientes con influencia del receptor epidérmico humano dos y el tiempo de progresión del cáncer de mama del Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- H_{i3} : Existe relación entre la metástasis de pacientes con influencia del receptor epidérmico humano dos y el tiempo de progresión del cáncer de mama del Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- H_{i4} : Hay asociación del diagnóstico histológico oportuno en pacientes con influencia del receptor epidérmico humano dos y el tiempo de progresión del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- H_{i5} : Existe asociación entre la recurrencia del cáncer de mama y la influencia del receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión en los pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

2.5. VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

Influencia del HER2

VARIABLE DEPENDIENTE

Tiempo de progresión:

- Diagnostico histológico
- Tamaño de tumor
- Metástasis
- Tratamiento inicial
- Nódulos
- Recurrencia
- Estadio

VARIABLES INTERVINIENTES

- Edad
- Antecedentes familiares

2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS

HER2: Gen que facilita el crecimiento, división y reparación del tejido mamario. La mutación de este gen provoca que las células formen demasiadas copias, multiplicándose de manera agresiva.

DIAGNOSTICO HISTOLÓGICO: Se toma en cuenta los criterios de Patología del Hospital Nacional Hipólito Unanue, dividiéndose en “bien y mal diferenciado”. Teniendo en cuenta al pleomorfismo nuclear y número de mitosis presentes en la célula.

TAMAÑO DE TUMOR: Es la alteración que sufre un tejido provocando un aumento en el volumen del tejido formando una masa por el mismo aumento del número de células, medidos en 2 dimensiones (< 2cm, > 5cm).

METASTASIS: Desarrollo de células neoplásicas en otro órgano, que viajan a través del sistema hematológico o linfático, ayudando a la progresión de la neoplasia y deteriorando a la persona.

TRATAMIENTO INICIAL: Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio de los síntomas según sea la patología y que se pueden ser de tipo farmacológico, quirúrgico o físico.

NÓDULOS: Crecimiento de células anormales agrupadas que nos pueden indicar la gravedad de la patología ya que pueden ser benignas y/o malignas, que han sido medidos en 3 dimensiones, según el número de nodulaciones presentes (< 3, 4 – 8, > 10).

RECURRENCIA: Es según donde se presenta y/o persiste la tumoración maligna, secundario al origen de la patología inicial, afectando al órgano por un tumor secundario del cáncer de mama.

ESTADIO: Es el nivel de diseminación de la neoplasia en el organismo, basándose en el resultado de la clínica y las pruebas que se realizan antes de recibir el tratamiento, teniendo en cuenta 4 dimensiones (I, II, III, IV).

EDAD: Es el tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento, brindando la posibilidad de segmentar la vida humana en diferentes periodos temporales, medidas en rangos (< 30 años, 31 – 40 años, 41 – 50 años).

ANTECEDENTES FAMILIARES: Registro de los miembros de la familia en conjunto con los antecedentes clínico patológicos, nos muestran ciertas características genéticas hereditarias de la familia.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

- Es analítico de casos y controles, observacional, retrospectivo, transversal, de diseño no experimental.
- Analítico porque estudia el fenómeno a través de las variables de manera directa para la obtención de un resultado.
- Casos y controles, porque se compara a dos poblaciones, en donde una está expuesta a un factor predisponente en una población determinada.
- Es observacional porque el investigador se limita a observar, medir y analizar determinadas variables, sin ejercer un control directo sobre ellas.
- Retrospectivo porque se revisaron las historias clínicas de juna fecha hacia atrás, mediante la obtención de archivos ya registrados (historias clínicas).
- Transversal por que se realizó en un momento determinado, con un grupo determinado, mediante el análisis de datos recopilados de cada variable.
- No experimental por que se basa en el análisis del fenómeno dentro de su contexto natural, sin manipular variable alguna, para ser analizados con posterioridad.

3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Es explicativo no experimental, porque es un estudio de tipo analítico que establece una relación entre las dos variables descritas (causa – efecto), con el objetivo de estudiar el problema y entender el fenómeno de manera eficiente.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACION

La población total comprende a 426 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, atendidas en el servicio de oncología del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

MUESTRA

La muestra comprende a 142 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama tipo HER2, atendidas en el servicio de oncología del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

CRITERIOS DE INCLUSION

CASOS

- Pacientes de sexo femenino.
- Pacientes atendidas en el servicio de oncología.
- Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama que progresan en menos de 6 meses.
- Pacientes que mantienen el mismo esquema de tratamiento durante su evolución.

CONTROLES

- Pacientes de sexo femenino.
- Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama que progresan en más de 6 meses
- Pacientes atendidas en el servicio de oncología
- Pacientes que mantienen el mismo esquema de tratamiento.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes en estadio terminal.
- Pacientes que hayan fallecido durante la evolución de la enfermedad.
- Pacientes que hayan sido referidas a otro centro más especializado y hayan dejado de ser atendidas en el hospital.

MUESTREO

El problema del cálculo del tamaño muestral se abordó mediante las fórmulas habituales empleadas en la comparación de dos proporciones, asumiendo aquí que las proporciones esperadas son p_1 y p_2 .

Recurriendo a las fórmulas habituales para determinar el tamaño de muestra mínimo necesario para la comparación de dos proporciones, se precisará conocer:

a) La magnitud de la diferencia a detectar, que tenga interés clínicamente relevante. En este caso, se indicará los siguientes tres parámetros:

- Una idea del valor aproximado del odds ratio que se desea estimar (w)
- La frecuencia de la exposición entre los casos (p_1)
- La frecuencia de la exposición entre los controles (p_2)

b) La seguridad con la que se desea trabajar (α), o riesgo de cometer un error de tipo I. Generalmente se trabaja con una seguridad del 95% ($\alpha = 0,05$).

c) El poder estadístico ($1 - \beta$) que se quiere para el estudio, o riesgo de cometer un error de tipo II. Es habitual tomar $\beta = 0,2$, es decir, un poder del 80%.

En caso de que el número de casos y controles no esté balanceado, se denota como n número de casos y por m el número de controles y la expresión para su cálculo es la siguiente.

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Donde $c = m/n$ es el número de controles por cada caso. Así, el número de controles vendría dado por $m = c \times n$.

Donde $p = \frac{p_1 + p_2}{2}$ y los valores $z_{1-\alpha/2}$ y $z_{1-\beta}$ son valores que se obtienen de la distribución normal estándar en función de la seguridad y el poder elegidos para

el estudio. En particular, para una seguridad de un 95% y un poder estadístico del 80% se tiene que $z_{1-\alpha/2} = 1,96$ y $z_{1-\beta} = 0,84$.

1. Frecuencia de exposición entre los controles: 40%
2. Odds ratio previsto: 3
3. Nivel de seguridad: 95%
4. Poder estadístico: 80%

De acuerdo con estos datos, se estima que la frecuencia de exposición entre los casos vendrá dada por:

$$p_1 = \frac{wp_2}{(1 - p_2) + wp_2} = \frac{4 \times 0,40}{(1 - 0,40) + 4 \times 0,40} = \frac{1,6}{0,60 + 1,6} = 0,73$$

Aplicando se obtiene:

$$n = \frac{\left[1,96\sqrt{2 \times 0,565 \times (1 - 0,565)} + 0,84 \sqrt{0,73 \times (1 - 0,73) + 0,4 \times (1 - 0,4)}\right]^2}{2(0,73 - 0,4)^2} = 142$$

Por tanto, se necesitó un grupo de n=142 casos (pacientes con progresión del cáncer de mama < 6 meses en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Hipólito Unanue) y m=2x142=284 controles (pacientes con progresión del cáncer de mama > 6 meses en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Hipólito Unanue) para llevar a cabo la investigación.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se presentaron los permisos correspondientes al hospital y jefe del servicio de oncología para poder acceder a la revisión de historias clínicas.

Luego de su aprobación, se solicitó la numeración de historias clínicas para así efectuar la revisión de las historias de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama solo del año 2017 y seleccionando solo a las pacientes de tipo HER2 y proceder a la recolección de datos a través de nuestro instrumento.

3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Este estudio requirió un análisis de la población para así determinar las pruebas paramétricas y no paramétricas que se utilizaran para demostrar la significancia.

3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos obtenidos han sido registrados en el programa Microsoft Excel, para luego ser procesados en el programa SPSS versión 24, para así poder determinar el OR mediante un análisis multivariado de regresión logística múltiple.

Análisis multivariado

La regresión logística múltiple: La presente investigación hizo uso del modelo de regresión logística múltiple, debido a que nos permite explicar el comportamiento de la variable “**progresión del cáncer de mama**”, respuesta discreta binaria (progresión del cáncer de mama, no progresión del cáncer de mama) a través de las variables independientes explicativas que pueden ser cuantitativa y/o cualitativa (HER2, metástasis, diagnóstico histológico. tratamiento inicial y recurrencia).

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo de investigación es de mi autoría, desarrollado con ayuda de mis asesores metodológicos, los que permitieron la aprobación del presente trabajo. Asimismo, se ha mantenido el respeto de los participantes, además de la veracidad y honestidad de los datos recolectados, motivo por el cual no presenta un conflicto ético.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y RESULTADOS

4.1. RESULTADOS

TABLA Nº 1

Regresión Logística múltiple: entre la progresión del cáncer de mama y los factores de riesgo (HER2, metástasis, diagnóstico histológico, tratamiento inicial, recurrencia), en pacientes mujeres atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el año 2017

Variables en la ecuación	B	SE	Wald	GI	Sig.
HER2 Control	1.9638	0.6142	9.0532	1	0.0014 (**)
Metastasis	0.8593	0.5433	5.5213	1	0.0357 (**)
Tamaño de Tumor	0.5931	0.5123	1.3404	1	0.2470
Diagnostico histologico	1.2580	0.2447	4.9555	1	0.0203 (**)
Tratamiento inicial	0.3950	0.1325	6.9330	1	0.0370 (**)
Nodulos	0.3400	0.2059	3.6798	1	0.0551
Recurrencia	0.3083	0.2459	8.5785	1	0.0421 (**)
Estadios	0.3696	0.2706	1.8661	1	0.1719
Edad	0.2553	1.0862	3.9376	1	0.0472
Antecedentes Familiares	0.0230	0.1811	0.0161	1	0.8991
Constante	1.2243	0.9196	5.9538	1	0.0000

Fuente: " Ficha de recolección de datos - Historias Clínicas del Servicio de Oncología-Hospital Nacional Hipólito Unanue-2017"

(**):La variable es significativa al nivel de significancia (P-value <0,05)

Interpretación:

- Los p – value menor de 0,05 indican que las variables HER2, metástasis, tratamiento inicial, diagnóstico histológico y recurrencia, son significativas para el problema en cuestión (progresión y no progresión del cáncer de mama).

- Así mismo los valores positivos de beta de las variables significativas indican que dichas variables actúan como factores de riesgo en el problema de la presente investigación.
- Las variables significativas aumentaran o disminuirán la probabilidad de que suceda o no el evento (progresión y no progresión del cáncer de mama).

TABLA Nº 2

Factores de Riesgo Asociados a la progresión del cáncer de mama en mujeres, Atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Hipolito Unanue en el año 2017

Variables en la ecuación	B	SE	Wald	Gl	Sig.
HER2 Control	1.9638	0.614	9.0532	1	0.0014 (**)
Metastasis	0.8593	0.5433	5.5213	1	0.0357 (**)
Diagnostico histologico	1.2580	0.2447	4.9555	1	0.0203 (**)
Tratamiento inicial	0.3950	0.1325	6.9330	1	0.0370 (**)
Recurrencia	0.3083	0.2459	8.5785	1	0.0421 (**)

Fuente: " Ficha de recolección de datos - Historias Clínicas del Servicio de Oncología-Hospital Nacional Hipolito Unanue-2017"

(**):La variable es significativa al nivel de significancia (P-value <0,05)

Interpretación: Dado que los Sig. de las variables en estudio son menores de P-value =0.05, entonces las variables se quedan en el modelo e influyen en el riesgo de tener una progresión del cáncer de mama en mujeres atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Hipolito Unanue, enero a diciembre, Lima 2017.

TABLA N° 3

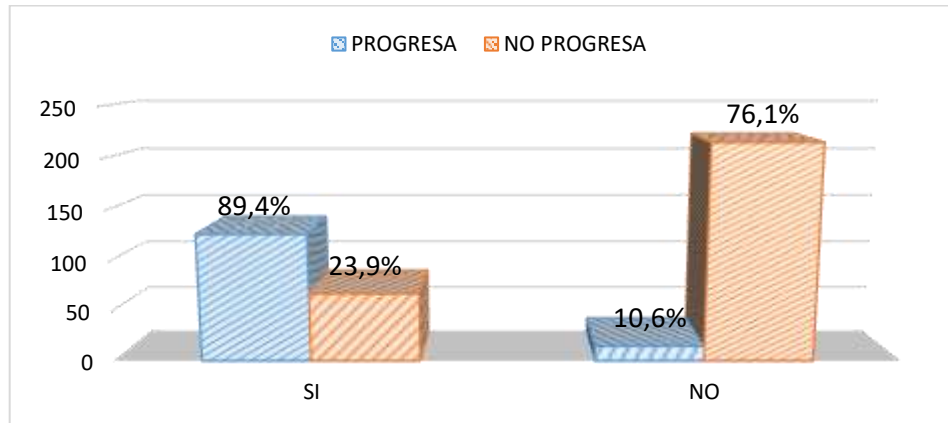
Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo HER2

HER2	CONTROL		TOTAL	p - valor	OR
	PROGRESA	NO PROGRESA			IC 95%
SI	127 (89,4%)	68 (23,9%)	195 (45,8%)	0,0014	5,1266 (2,1383 – 15,600)
NO	15 (10,6%)	216 (76,1%)	231 (54,2%)		
TOTAL	142 (100,0%)	284 (100,0%)	426 (100,0%)		

Fuente: “Ficha de recolección de datos – Historias Clínicas del Servicio de oncología – Hospital Nacional Hipolito Unanue - 2017”

GRÁFICO N° 1

Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo HER2



Interpretación: En la Tabla n°3 y gráfico n° 1, se observa que el 89,4% de las pacientes mujeres tuvieron una evolución y/o progresión desfavorable en el cáncer de mama debido a la presencia del HER2 y el 23,9% no tuvieron progreso o evolución en el cáncer de mama. Asimismo, el p – valué < de 0,05 indica que la variable HER2 guarda asociación con la progresión del cáncer de mama, con un riesgo de (OR= 5,1266) cinco veces mayor de tener cáncer de mama con la presencia del HER2.

TABLA N° 4

Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo tratamiento inicial

TRATAMIENTO INICIAL	CONTROL		TOTAL	p - valor	OR
	PROGRESA	NO PROGRESA			IC 95%
QUIMIOTERAPIA	120 (74,4%)	280 (98,1%)	400 (86,4%)	0,0370	1,2020 (0,376 – 3,1432)
TERAPIA BIOLÓGICA	22 (25,6%)	4 (1,9%)	26 (13,6%)		
TOTAL	142 (100,0%)	284 (100,0%)	426 (100,0%)		

Fuente: “Ficha de recolección de datos – Historias Clínicas del Servicio de oncología – Hospital Nacional Hipolito Unanue - 2017”

Interpretación: En la Tabla n°4, se observa que el 74,4% de las pacientes mujeres tuvieron una evolución y/o progresión desfavorable en el cáncer de mama debido a la presencia del HER2 y al tratamiento inicial de quimioterapia que recibieron, teniendo en cuenta que un 25,6% tuvo que recibir terapia biológica. Así mismo de aquellos casos cuyo cáncer de mama no progresa o no evoluciona, un 98,1% recibieron como tratamiento inicial quimioterapia con una evolución favorable y solo un 1,9% recibió terapia biológica. Asimismo, el p – valué < de 0,05 indica que la variable tratamiento inicial guarda asociación con la progresión del cáncer de mama, con un riesgo de (OR= 1,2020) 1,2 veces mayor de tener cáncer de mama a pesar de recibir tratamiento de la quimioterapia.

TABLA N° 5

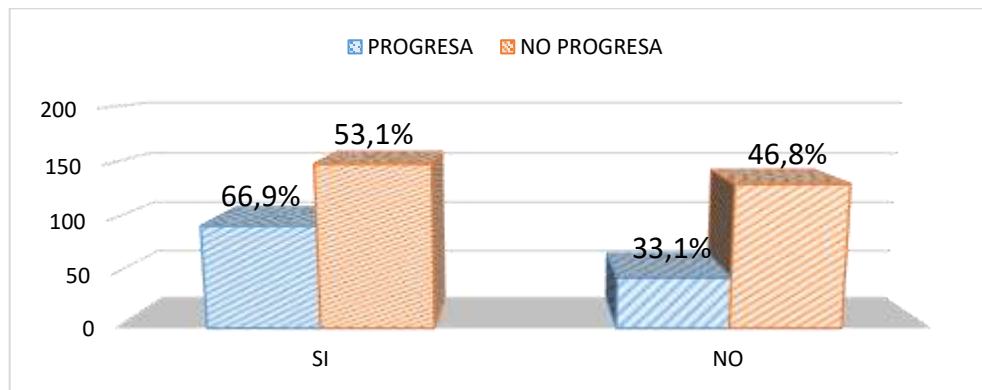
Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo metástasis

METASTASIS	CONTROL		TOTAL	p - valor	OR
	PROGRESA	NO PROGRESA			IC 95%
SI	95 (66,9%)	151 (53,1%)	246 (57,7%)	0,0357	1,3234 (0,6800 – 4,1607)
NO	47 (33,1%)	133 (46,8%)	180 (42,3%)		
TOTAL	142 (100,0%)	284 (100,0%)	426 (100,0%)		

Fuente: “Ficha de recolección de datos – Historias Clínicas del Servicio de oncología – Hospital Nacional Hipolito Unanue - 2017”

GRÁFICO N° 2

Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo metástasis



Interpretación: En la Tabla n°5 y el gráfico n° 2, se observa que el 66,9% de las pacientes mujeres con cáncer de mama asociadas al HER2, tuvieron una evolución y/o progresión desfavorable debido a la presencia de metástasis, a diferencia del 53,1% que no progresó en metástasis. Asimismo, el p – valué < de 0,05 indica que la metástasis guarda asociación con la progresión del cáncer de mama, con un riesgo de (OR= 1,3234) 1,3 veces mayor de hacer metástasis a pesar de recibir tratamiento.

TABLA N° 6

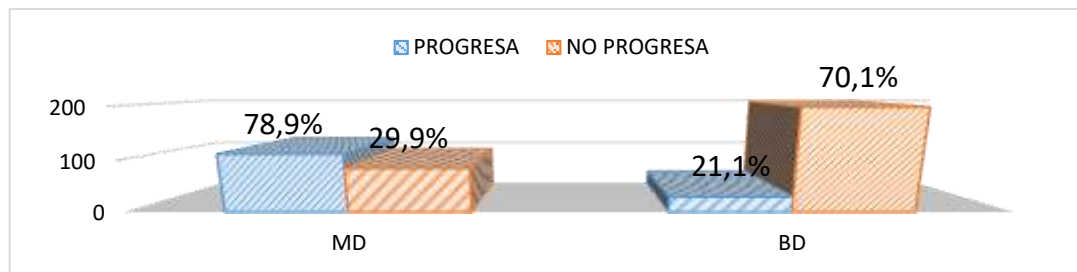
Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo diagnostico histológico

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	CONTROL		TOTAL	p - valor	OR
	PROGRESA	NO PROGRESA			IC 95%
MAL DIFERENCIADO	112 (78,9%)	85 (29,9%)	197 (46,2%)	0,0203	2,7000 (1,8910 – 7,2704)
BIEN DIFERENCIADO	30 (21,1%)	199 (70,1%)	229 (53,8%)		
TOTAL	142 (100,0%)	284 (100,0%)	426 (100,0%)		

Fuente: “Ficha de recolección de datos – Historias Clínicas del Servicio de oncología – Hospital Nacional Hipolito Unanue - 2017”

GRÁFICO N° 3

Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo diagnostico histológico



Interpretación: En la Tabla n° 6 y gráfico n° 3, se observa que el 78,9% de las pacientes mujeres tuvieron una evolución y/o progresión desfavorable en el cáncer de mama debido al tejido histológico mal diferenciado por la presencia del HER2 y el 29,9% no tuvieron progreso o evolución en el cáncer de mama. Asimismo, el p – valué < de 0,05 indica que la variable diagnostico histológico guarda asociación con la progresión del cáncer de mama, con un riesgo de (OR= 2,7000) aproximadamente tres veces mayor de tener un tejido histológico mal diferenciado que no tenerlo.

TABLA N° 7

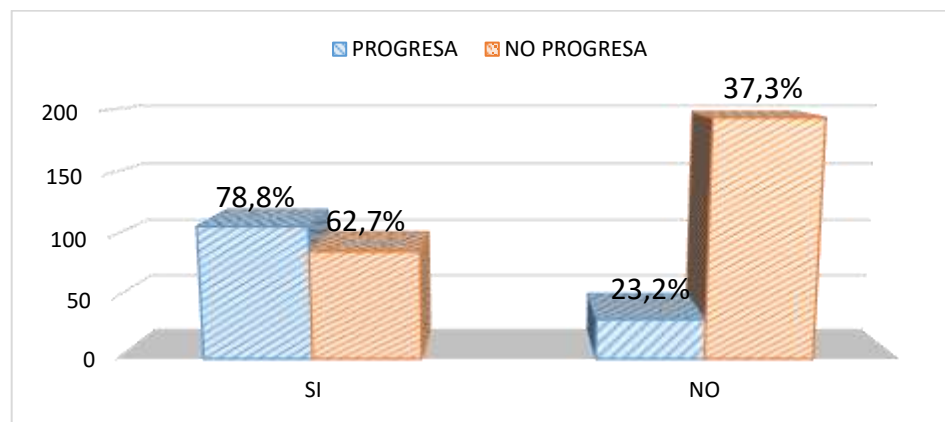
Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo recurrencia

RECUERRENCIA	CONTROL		TOTAL	p - valor	OR
	PROGRESA	NO PROGRESA			IC 95%
SI	109 (76,8%)	89 (62,7%)	198 (46,5%)	0,0421	1,5430 (0,8406 – 2,8037)
NO	33 (23,2%)	195 (37,3%)	228 (53,5%)		
TOTAL	142 (100,0%)	284 (100,0%)	426 (100,0%)		

Fuente: “Ficha de recolección de datos – Historias Clínicas del Servicio de oncología – Hospital Nacional Hipolito Unanue - 2017”

GRÁFICO N° 4

Progresión del cáncer de mama asociado al factor de riesgo recurrencia



Interpretación: En la Tabla n°7 y gráfico n° 4, se observa que el 76,8% de las pacientes mujeres evolucionaron y/o progresaron en el cáncer de mama por la presencia del HER2 de manera desfavorable haciendo recurrencia y el 62,7% no evoluciono y/o progreso en el cáncer de mama, pero sí tuvieron recurrencia. Asimismo, el p – valué < de 0,05 indica que la variable recurrencia guarda asociación con la progresión del cáncer de mama, con un riesgo de (OR= 1,5430) 1,5 veces mayor de hacer recurrencia del cáncer de mama.

TABLA N° 8

Tabla resumen de los OR de las variables

Variables Significativas asociadas como factor de riesgo a la progresion del cancer de mama tipo HER2	Sig.	OR	95.0% C.I.for EXP(B)		
			LI	LS	
HER2 Control	0.0014	5.1266	2.1383	15.6000	(**)
Metastasis	0.0357	1.3234	0.6800	4.1607	(**)
Diagnostico histologico	0.0203	2.7000	1.8910	7.2704	(**)
Tratamiento inicial	0.0370	1.2020	0,376	3.1432	(**)
Recurrencia	0.0421	1.5430	0.8406	2.8037	(**)

Fuente: “Ficha de recolección de datos – Historias Clínicas del Servicio de oncología – Hospital Nacional Hipolito Unanue - 2017”

Interpretación: De todas las variables que presentan un riesgo frente al progreso del cáncer de mama, la variable que genera mayor riesgo es el HER2 (OR = 5,1), seguida de diagnóstico histológico (OR = 2,7), recurrencia (OR = 1,5), metástasis (OR = 1,3) y el tratamiento inicial (OR 1,2).

4.2. DISCUSIÓN

El cáncer de mama forma parte de un grupo de patologías con diferentes perfiles de expresión genética, agrupándolos en diferentes subtipos con clínica similar. En el estudio de Bárbara García se menciona que las pacientes de mayor edad tienen mejor pronóstico, a diferencia de las jóvenes, siendo la edad un factor pronóstico independiente, teniendo en cuenta que las mujeres mayores tienen un mal pronóstico para el grado histológico y para desarrollar metástasis, y que comparando con los hallazgos del presente trabajo, se encontró que del total de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, las que presentaron el tipo HER2 (89,4%), del cual un 78,9% de las pacientes tuvo un diagnóstico histológico mal diferenciado, haciendo metástasis un hicieron 66,9%, generando un riesgo para las pacientes con este tipo de diagnóstico y reforzando a la edad como un factor importante para su detección y/o pronóstico.

En el artículo de María Begoña sobre las implicaciones terapéuticas del HER2, señala que no todos los pacientes tienen la misma respuesta con solo someterse a quimioterapia, teniendo en cuenta que un hay elevado número de pacientes que desarrollan recurrencia a lo largo del desarrollo de la enfermedad; que concuerda, con los hallazgos encontrados, ya que de todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, solo las que tuvieron presente el gen HER2, a pesar de haber recibido como tratamiento inicial, quimioterapia a un 74,4%, presentaron una evolución desfavorable por lo que tuvieron que someter a terapia biológica a un 25,6%, y que a pesar de ello un 76,8% presento recurrencia a lo largo del desarrollo de la enfermedad.

En el artículo de Olga Prieto Gómez sobre evaluación del HER2, menciona que factores como la historia menstrual larga, la nuliparidad, el tratamiento hormonal son factores que aumentan el riesgo, sin embargo, menciona también que los antecedentes familiares no necesariamente deben influir en el desarrollo del

cáncer de mama tipo HER2, lo que concuerda con los hallazgos del presente trabajo, ya que del total de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y cáncer de mama tipo HER2, solo hubo una significancia de 0,89, por ende no se considera como riesgo directo e influyente para la evolución y/o desarrollo del cáncer en especial las de tipo HER2.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

- Observamos evidencia significativa para reconocer que el 89,2% está asociado al HER2 sobre la evolución y/o progreso de los pacientes con cáncer de mama, generando un mayor riesgo en el progreso del cáncer de mama (OR=5,1).
- Se ha demostrado que la asociación y presencia del gen HER2 altera el tipo de tratamiento que reciben las pacientes, ya que a pesar de que un 74,4% recibió quimioterapia como tratamiento inicial, hubo un 25,6% que se sometió a terapia biológica.
- En cuanto al desarrollo de metástasis en las pacientes con cáncer de mama, se ha demostrado que el portar el gen HER2, hizo que un 66,9% presentara metástasis a pesar de haber recibido el tratamiento adecuado, generando así un riesgo (OR = 1,3) para las pacientes.
- Se ha observado que, en el diagnóstico histológico, las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y que tienen la presencia del gen HER2, presentan un progreso y/o evolución desfavorable en cuanto al tejido, mostrándonos a un 78,9% un diagnóstico mal diferenciado, generando así un riesgo (OR = 2,7) para la evolución de las pacientes.
- Se ha demostrado que la asociación del cáncer de mama, la presencia del gen HER2 en las pacientes, a pesar de que hayan recibido el tratamiento adecuado, presenten recurrencia del cáncer, generando un riesgo (OR = 1,5), ya que un 76,8% de las pacientes tratadas presentaron recurrencia de la enfermedad.

5.2. RECOMENDACIONES

- Hacer una buena evaluación a todos los pacientes con sospecha diagnóstica de cáncer de mama tipo HER2.

- Realizar un mapeo precoz a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y más si son tipo HER2, para detectar una posible metástasis e intervenirla oportunamente.
- Coordinar con las autoridades de salud para realizar campañas de prevención y despistaje de cáncer de mama, para una oportuna intervención.
- Evaluar constantemente los tratamientos administrados y realizados a los pacientes diagnosticados según las características clínicas y/o estadio en el que se encuentre el paciente, desde el momento en el que el paciente es diagnosticado y/o en el transcurso del tratamiento.
- Mejorar el registro de los datos de las historias clínicas de los pacientes oncológicos, para que así haya una mejora en la calidad de la información y/o registro hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arturo Sergio Rodríguez Cuevas “cáncer de mama”, red. De revistas científicas de américa latina y el caribe, España y Portugal, noviembre – diciembre, 2015, 73 (1), 423 – 424.
2. Meléndez Guevara, Rosa América; Asencio Aguedod, Angélica Yeyli “Factores clinicopatológicos asociados a la amplificación del gen her2/neu en pacientes con cáncer de mama her2+”, Anales de la Facultad de Medicina, lima – Perú, 2017, 78 (2), 381 – 385.
3. Urbano Moral, José Ángel; López Haldón, José Eduardo “Cardiotoxicidad por trastuzumab en mujeres con cáncer de mama”, Cardiacore, Barcelona – España, 2011, 46 (3), 33 – 35.
4. Zepeda Castilla, Ernesto José; Recinos Money, “Clasificación molecular del cáncer de mama”, Academia Mexicana de Cirugía, A.C. México, 2010, 76 (4), 87 – 93.
5. Bárbara Garcia – Valdecasas Vilanova “Cancer De Mama: Estudio En Focos Neoplásicos Invasores Y No Invasores De La Expresión De HER2 Y Su Relación Con La Supervivencia” Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – Departamento De Ciencias Morfológicas Y Servicio De Anatomía Patológica”, 2015.
6. María Begoña Martín Castillo “El fenotipo "basal-her2" en el cáncer de mama: caracterización clínico-molecular e implicaciones terapéuticas” “universidad complutense de Madrid – Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II”, Madrid 2016

7. Br. Karen Lissette Castro Molina, Br. Nadya Michelle Giralt Rodríguez “Evaluación del Desempeño de la Unidad de Mamografía del Hospital 1° de Mayo del Instituto Salvadoreño del Seguro Social” Rev. Univ. “Dr. José Matías Delgado” San Salvador, 2012.
8. Olga Prieto Gómez “Evaluación De Her2, Topoisomerasa 2 Alfa Y Ki67 Por Técnicas De Hibridación In Situ (Duocish Vs. FISH) E Inmunohistoquímica En Cáncer De Mama” tesis doctoral “Universidad De Santiago De Compostela Departamento De Anatomía Patológica E Ciencias Forenses” Santiago de Compostela, 2014.
9. Recomendación para la determinación de her2 en cáncer de mama. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (seap) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (seom) rev esp patol; 42, 1: 3 – 16.
10. Marcia Carrasco, Henry Gómez y Carlos Vigil “Factores pronósticos en cáncer de mama, estadio clínico temprano (I-IIa) sometidos a cirugía como tratamiento de inicio”, 2013, 3, 2.
11. Carlos Gonzáles Müller “características patológicas asociadas al carcinoma de mama her2”, 2015, 66, 89 – 99.
12. Milko Garcés, Joseph Pinto, Manuel Marcelo, Henry Gómez “Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial” 2012, 2, 1.

13. Mayer Zaharia, Alexandra Prado, Nadezhda Cárdenas, Zaida Morante, Henry Gómez, Gustavo Sarria, Jorge Moscol, Luis Pinillos, Carlos Perez “Epidemiología del cáncer de mama triple negativo en el Perú”,2015, 5.
14. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Volumen II. Octavaedición. 23, 1090, 2010.
15. M. Arroyo Yustos, M. Martín Angulo y M. Álvarez – Mon Soto. Actualización Cáncer de mama “de Enfermedades del Sistema Inmune-Oncología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.” Medicine. 2017; 12 (34): 2011 – 23.
16. Liga contra el cáncer de mama. 2017. En: <http://www.ligacancer.org.pe/ma.html> (fecha de acceso 07 de octubre del 2017)
17. Urbano Moral, José Ángel; López Haldón, José Eduardo “Cardiotoxicidad por trastuzumab en mujeres con cáncer de mama”, Cardiocore, Barcelona – España,2011, 46, 45 – 50.
18. Jhon Hopkins medicine. Breast cancer & breast pathology. Overview of Histologic Grade: Nottingham Histologic Score ("Elston Grade") 2015. En: <http://pathology.jhu.edu/breast/grade.php> (fecha de acceso: 10 noviembre del 2017)
19. Faduah Emmanuel Salazar Letona, Gabriel Antonio Rios Rodriguez, Juan Daniel Del Cid Fratti “sobrevida de los pacientes con cáncer de mama según los receptores expresados”, tesis, Facultad de ciencias médicas de la universidad de san Carlos, Guatemala, 2014.

20. José Palacios, Xavier Andreu. María José Calasanz, “Recomendación para la determinación de her2 en cáncer de mama.” Rev esp patol 2015; 42, 3 – 16.
21. Carlos Gómez Martín, “Importancia Pronostica y Predictiva del estudio del oncogén her2 en Adenocarcinomas Gástricos”, tesis doctoral, universidad autónoma de Madrid, departamento de medicina, Madrid, 2010.
22. Adriana Pesci Feltri, Isabel García F, Vincent Guida “Factores de riesgo y protectores asociados al cáncer de mama”, Revista Venezolana de Oncología, 2017, 29, 2.
23. Hidalgo Miranda, Alfredo; Jiménez Sánchez, Gerardo “Bases genómicas del cáncer de mama: avances hacia la medicina personalizada”, Salud Pública de México, 2013, 51, 2, 197 – 207.
24. Morán Mendoza, Esmeralda; Rodríguez Gallegos “Células tumorales circulantes en cáncer de mama: un posible riesgo biológico”, Revista de Especialidades Médico – Quirúrgicas, México, 2014, 19, 1, 45 – 51.

ANEXOS

ANEXO Nº 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

ALUMNO : RIVEROS HERRADA, Carla Paola

ASESOR : Dr. BRYSON MALCA, Walter

LOCAL : SAN BORJA

TEMA : INFLUENCIA DEL RECEPTOR DOS DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO EN EL TIEMPO DE PROGRESIÓN DEL PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE EN EL AÑO 2017.

VARIABLE INDEPENDIENTE: HER2			
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTO
HER2	Positivo, negativo	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos

VARIABLE DEPENDIENTE: TIEMPO DE PROGRESIÓN			
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTO
TIEMPO DE PROGRESIÓN	Metástasis	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
	Diagnostico histológico	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
	Tratamiento inicial	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
	Recurrencia	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos
	Estadio	Cuantitativa	Ficha de recolección de datos
	Nódulos	Cuantitativa	Ficha de recolección de datos
	Tamaño de tumor	Cuantitativa	Ficha de recolección de datos

VARIABLE INTERVINIENTE: CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS			
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTO
EDAD	<30, 31 – 40, 41 – 50	Cuantitativa	Ficha de recolección de datos
ANTECEDENTES FAMILIARES	Sí, no	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos

ANEXO Nº 2: INSTRUMENTO

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Influencia del receptor dos de factor de crecimiento epidérmico humano en el paciente con cáncer de mama en el hospital Nacional Hipólito Unanue en el año 2017.

Nº HC:

Caso ()

Control ()

I. Características sociodemográficas:

1. Edad:

1	< 30 años	
2	31 – 40 años	
3	41 – 50 años	

2. Grado de instrucción:

1	Primaria	
2	Secundaria	
3	Superior	

3. Condición de asegurado:

1	Sis	
2	No sis	

4. Antecedentes familiares

1	Si	
2	No	

II. Influencia HER2

5. Dx. Cancer/tipo:

1	Cáncer de mama	
2	Cancer de mama tipo HER2	

III. Tiempo de progresión:

6. Clasificación TMN:

Estadio				T			N			M		
1	I	3	III	1	< 2cm		1	< 3		1	Si	
2	II	4	IV	2	> 5cm		2	4 – 8		2	No	
							3	> 10				

7. Diagnóstico histológico:

1	Bien diferenciado	
2	Mal diferenciado	

8. Tratamiento inicial:

1	Quimioterapia	
2	Terapia biológica	

9. Recurrencia

1	Si	
2	No	

ANEXO N° 3: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO - CONSULTA DE EXPERTO

INFORME DE OPINIÓN DEL EXPERTO

I. DATOS GENERALES:

- 1.1. Apellidos y nombres del informante: Dr. SANDOVAL VALDEHONRA MÉRITO
 1.2. Cargo e institución donde labora: Hospital Nacional Hipólito Unanue
 1.3. Tipo de experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4. Nombre del instrumento:
Influencia del receptor dos de factor de crecimiento epidérmico humano en el tiempo de progresión del paciente con cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el año 2017.
 1.5. Autor del instrumento: RIVEROS HERRADA, Carla Paola

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 0-20%	Regular 21-40%	Buena 41-60%	Muy buena 61-80%	Excelente 81-100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas.					
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre HER2 y tiempo de progresión.					
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer si el infuye al HER2 en el tiempo de progresión.					
CONSISTENCIA	Basados en aspectos técnicos y científicos.					
COHERENCIA	Entre los ítems e indicadores.					
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación analítica.					

III. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: _____

IV. PROMEDIO DE VALORACIÓN:

Lugar y Fecha: Lima, 14 de Agosto de 2016

Firma del experto informante

D.N.I.N° 09434812

Teléfono 989836768

INFORME DE OPINIÓN DEL EXPERTO

I. DATOS GENERALES:

- 1.1. Apellidos y nombres del informante: Dr. Bryson Malca, Walter
 1.2. Cargo e institución donde labora: Hospital Nacional Hipólito Unanue
 1.3. Tipo de experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4. Nombre del instrumento:
Influencia del receptor dos de factor de crecimiento epidérmico humano en el tiempo de progresión del paciente con cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el año 2017.
 1.5. Autor del instrumento: RIVEROS HERRADA, Carla Paola

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 0-20%	Regular 21-40%	Buena 41-60%	Muy buena 61-80%	Excelente 81-100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					90
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas.					90
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre HER2 y tiempo de progresión.					90
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					90
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					90
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer si el influye el HER2 en el tiempo de progresión.					90
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					90
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					90
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación analítica.					90

III. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: Aplicable

IV. PROMEDIO DE VALORACIÓN: 90

Lugar y Fecha: Lima, 16 de agosto de 2018

Firma del experto informante

D.N.I.N° 8819198

Teléfono 9901710

DR. WALTER BRYSON MALCA
 Médico Asistente de la Unidad
 de Terapia Intensiva
 C.N.P. N° 14859 - R.N.E. N° 7009

INFORME DE OPINIÓN DEL EXPERTO

I. DATOS GENERALES:

- 1.1. Apellidos y nombres del informante: M. AQUINO OLIVERA, SARA
 1.2. Cargo e institución donde labora: OPSSTB
 1.3. Tipo de experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4. Nombre del instrumento:

Influencia del receptor dos de factor de crecimiento epidérmico humano en el tiempo de progresión del paciente con cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el año 2017.

- 1.5. Autor del instrumento: RIVEROS HERRADA, Carla Paola

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 0-20%	Regular 21-40%	Buena 41-60%	Muy buena 61-80%	Excelente 81-100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.				80%	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas				80%	
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre HER2 y tiempo de progresión.				80%	
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.				80%	
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.				80%	
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer si el influye el HER2 en el tiempo de progresión.				80%	
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos				80%	
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores				80%	
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación analítica.				80%	

III. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: APLICABLE

IV. PROMEDIO DE VALORACIÓN: 80%

Lugar y Fecha: Lima, 16 de agosto de 2018

SARA OLIVERA
Lic. en Estadística

COESPE N° 02
Firma del experto informante

D.N.I N° 07498001

Teléfono 993083992

ANEXO Nº 4: MATRIZ DE CONSISTENCIA

ALUMNO : RIVEROS HERRADA, Carla Paola

ASESOR : BRYSON MALCA, Walter

LOCAL : SAN BORJA

TEMA : INFLUENCIA DEL RECEPTOR DOS DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO EN EL TIEMPO DE PROGRESIÓN DEL PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE EN EL AÑO 2017.

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES
<p>General: ¿Cuál es la influencia en el factor de crecimiento epidérmico humano dos como factor de riesgo en el tiempo de progresión del cáncer de mama en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue?</p>	<p>General: Determinar la influencia en el factor de crecimiento epidérmico humano dos en el tiempo de progresión en mujeres con cáncer de mama del hospital nacional Hipólito Unanue</p>	<p>General: Existe relación en la influencia del receptor de crecimiento epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en pacientes del hospital nacional Hipólito Unanue.</p>	<p>Variable independiente (VI) <u>HER2:</u> indicadores: Positivo; negativo Variable dependiente (VD) <u>Tiempo de progresión:</u> Indicadores:</p>
<p>Específicos:</p>	<p>Específicos:</p>	<p>Específicos:</p>	

PE1: ¿Cuáles son los factores sociodemográficos de los pacientes con influencia del receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión de cáncer de mama del Hospital Nacional Hipólito Unanue?	OE1: Identificar los factores sociodemográficos de los pacientes con influencia del receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama del hospital nacional Hipólito Unanue	Hi1: Hay relación entre los factores sociodemográficos en los pacientes con influencias del receptor epidérmico humano dos y el tiempo de progresión del cáncer de mama del hospital nacional Hipólito Unanue.	<ul style="list-style-type: none"> - Tamaño tumor: <2cm; >5cm - Nódulos: <3; 4 – 8; >10 - Estadio: I; II; III; IV - Diagnostico histológico: Bien diferenciado; Mal diferenciado - Tratamiento inicial: Quimioterapia; terapia biológica - Recurrencia: Si; no <p>Variables intervinientes (VI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Características sociodemográficas - Edad
PE2: ¿Cuál es la influencia del tratamiento quimioterápico inicial sobre el receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en pacientes del hospital Nacional Hipólito Unanue?	OE2: Evaluar la influencia del tratamiento quimioterápico inicial sobre el receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en pacientes del hospital nacional Hipólito Unanue.	Hi2: Existe asociación en el tratamiento quimioterápico inicial en los pacientes con influencia del receptor epidérmico humano dos y el tiempo de progresión del cáncer de mama del hospital nacional Hipólito Unanue.	
PE3: ¿Cuál es la relación de metástasis en pacientes con	OE3: Determinar la relación de metástasis en pacientes con el	Hi3: Existe relación entre la metástasis de pacientes con	

el receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en el hospital nacional Hipólito Unanue?	receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en el hospital nacional Hipólito Unanue.	influencia del receptor epidérmico humano dos y el tiempo de progresión del cáncer de mama del hospital nacional Hipólito Unanue.	- Antecedentes familiares
PE4: ¿Cuál es la influencia del diagnóstico histológico oportuno en pacientes con el receptor de crecimiento epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en el hospital nacional Hipólito Unanue?	OE4: Establecer la relación del diagnóstico histológico oportuno en pacientes con el receptor de crecimiento epidérmico humano dos en el tiempo de progresión del cáncer de mama en el hospital nacional Hipólito Unanue.	Hi4: Hay asociación del diagnóstico histológico oportuno en pacientes con influencia del receptor epidérmico humano dos y el tiempo de progresión del cáncer de mama en el hospital nacional Hipólito Unanue.	
PE5: ¿Cuál es la relación de la recurrencia del cáncer de mama en el receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión en	OE5: Evaluar la relación de la recurrencia del cáncer de mama con el receptor epidérmico humano dos en el tiempo de progresión en	Hi5: Existe asociación entre la recurrencia del cáncer de mama y la influencia del receptor epidérmico humano dos en el tiempo de	

pacientes del hospital nacional Hipólito Unanue?	pacientes del hospital nacional Hipólito Unanue.	progresión en los pacientes del hospital nacional Hipólito Unanue.	
DISEÑO METODOLOGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TECNICAS E INSTRUMENTOS	
<p>- Nivel: Es explicativo, no experimental, porque es un estudio de tipo analítico que establece una relación entre las dos variables descritas (causa – efecto), con el objetivo de estudiar el problema y entender el fenómeno de manera eficiente</p> <p>- Tipo de investigación: El presente estudio es de tipo analítico de casos y controles, observacional, retrospectivo,</p>	<p>Población: Se selecciono a un grupo de n=142 casos (pacientes con progresión del cáncer de mama <6 meses en el servicio de oncología del Hospital Nacional Hipólito Unanue) y m=2x142=284 controles (pacientes con progresión de cáncer de mama >6 meses en el servicio de oncología del Hospital Nacional Hipólito Unanue) para llevar a cabo la investigación</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSION CASOS</p>	<p>Técnica: La información obtenida se registró en el programa Microsoft Excel, para luego procesada en el programa SPSS versión 24, para poder determinar el OR mediante un análisis multivariado de regresión logística múltiple.</p> <p>Instrumentos: Historias clínicas Ficha de recolección de datos</p>	

transversal, de diseño no experimental.	<ul style="list-style-type: none">- Pacientes de sexo femenino- Pacientes atendidas en el servicio de oncología- Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama que progresan en menos de 6 meses- Pacientes que mantienen esquema de tratamiento durante su evolución <p>CONTROLES</p> <ul style="list-style-type: none">- Pacientes de sexo femenino- Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama que	
---	--	--

	<p>progresan en más de 6 meses</p> <ul style="list-style-type: none">- Pacientes atendidas en el servicio de oncología- Pacientes que mantienen el mismo esquema de tratamiento <p>CRITERIOS DE EXCLUSION</p> <ul style="list-style-type: none">- Pacientes en estadio terminal- Pacientes que han fallecido durante la evolución de la enfermedad- Pacientes que han sido referidas a otro centro más especializado y han dejado de ser atendidas en el hospital	
--	--	--