

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

“MANUEL HUAMÁN GUERRERO”



**FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO
EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA
AUXILIADORA 2016 - 2019**

PRESENTADO POR LA BACHILLER

ALEJANDRA MARTÍNEZ SOLÓRZANO

MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL PARA
OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICA CIRUJANA

DR. JHONY A. DE LA CRUZ VARGAS, PH.D., MSC, MD
DIRECTOR DE TESIS

ASESOR:
JOSÉ MANUEL VELA RUIZ, MD

LIMA, PERÚ, 2021

AGRADECIMIENTO

Agradezco al director del curso taller de tesis, el. Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas

Al personal del Hospital María Auxiliadora, quienes me facilitaron el acceso a los datos utilizados en esta investigación.

Y en especial, agradezco al Dr. Manuel Vela Ruíz por su apoyo y motivación para culminar este trabajo de investigación.

DEDICATORIA

*A Dios por
permitirme culminar
mis estudios.*

*A mis padres que siempre
me apoyaron durante toda
mi carrera, y que además, son
un gran ejemplo a seguir.*

RESUMEN:

Introducción: El subtipo de cáncer de mama HER2positivo tiende a ser altamente proliferativo, con una tasa de recidiva mayor y presentarse en un 25-30%. Al menos 276.000 mujeres en todo el mundo son recientemente diagnosticadas con este cáncer HER2 positivo, una de cada cinco mujeres alberga una alteración en el gen llamado HER2, que se traduce en la sobreexpresión de la proteína HER2 en la superficie celular que provoca un crecimiento descontrolado.

Objetivo: Determinar los factores asociados al cáncer de mama her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora (2016 -2019).

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, cuantitativo, y de tipo casos y controles. La muestra fue de 43 mujeres diagnosticadas HER2 (+) y 86 HER2 (-). El análisis estadístico se realizó en el programa SPSSv.23, se utilizó la prueba estadística Chi cuadrado y el Odds Ratio, a un nivel de significancia del 5%.

Resultados: La edad media fue de 55.1 años, el 86.0% presentaron IMC elevado, el 61.1% presentaron tamaño tumoral > a 2cm y <= a 5 cm, el 51.2% presentaban grado histológico moderadamente diferenciado, el 48.8% presentaban grado histológico pobremente diferenciado, el 88.4% presentaban estadio clínico I, II, III. No se encontró asociación significativa en las variables estudiadas.

Conclusiones: Las variables estudiadas no se asociaron a cáncer de mama Her2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora durante el periodo de 2016 – 2019

Palabras clave: (DeCS): Cáncer de mama her2 positivo, factores asociados.

ABSTRACT

Introduction: The HER2positive subtype of breast cancer tends to be highly proliferative, with a higher recurrence rate and occurs in 25-30%. At least 276,000 women around the world are recently diagnosed with this HER2 positive cancer, one in five women harbors an alteration in the gene called HER2, which results in the overexpression of the HER2 protein on the cell surface that causes a uncontrolled growth.

Objective: To determine the factors associated with her2 positive breast cancer in patients treated at the María Auxiliadora hospital (2016 -2019).

Materials and Methods: An observational, analytical, retrospective, quantitative, case-control study was carried out. The sample consisted of 43 women diagnosed with HER2 (+) and 86 HER2 (-). The statistical analysis was carried out in the SPSSv.23 program, the Chi square statistical test and the Odds Ratio were used, at a significance level of 5%.

Results: The mean age was 55.1 years, 86.0% had elevated BMI, 61.1% had tumor size > 2cm and ≤ 5cm, 51.2% had moderately differentiated histological grade, 48.8% had poorly differentiated histological grade, 88.4% had clinical stage I, II, III. No significant association was found in the variables studied

Conclusions: The variables studied were not associated with Her2 positive breast cancer in the patients treated at the María Auxiliadora Hospital during the period 2016 - 2019

Keywords: (MESH): Her2 positive breast cancer, associated factors

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	11
1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	12
1.3 LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA.....	12
1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	13
1.5 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....	13
1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	14
1.6.1 OBJETIVO GENERAL.....	14
1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	15
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	15
2.2 BASES TEÓRICAS	20
2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	34
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	35
3.1 HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS.....	35
3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN.....	36
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	37
4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	37
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	37
4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	39
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	39
4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	39
4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	40
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
5.1 RESULTADOS.....	41
5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	53
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	56
6.1. CONCLUSIONES.....	56
6.2. RECOMENDACIONES.....	56
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
ANEXOS	

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS

ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA

ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINLIDAD DEL TURNITIN

ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER

ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA

ANEXO 9: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

ANEXO 10: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS

ANEXO 11: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP.

LISTA DE GRÁFICOS:

-Gráfico 1. EDAD COMO FACTOR ASOCIADO A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA (2016-2019)

-GRÁFICO 2. TAMAÑO DEL TUMOR COMO FACTOR ASOCIADO A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA (2016-2019)

-GRÁFICO 3. ÍNDICE DE MASA CORPORAL COMO FACTOR ASOCIADO A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA (2016-2019)

-GRÁFICO 4. GRADO HISTOLÓGICO DEL TUMOR COMO FACTOR ASOCIADO A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA (2016-2019)

-GRÁFICO 5. ESTADIO CLÍNICO DEL TUMOR COMO FACTOR ASOCIADO A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA (2016-2019)

-GRÁFICO 6. PREVALENCIA DEL TIPO HISTOLÓGICO DE CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA (2016-2019)

LISTA DE TABLAS

-TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO Y NO HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS DEL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA (2016-2019)

-TABLA 2. RELACIÓN DE LA EDAD CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA (2016-2019)

-TABLA 3. RELACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA (2016-2019)

-TABLA 4. RELACIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL Y CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA (2016-2019)

-TABLA 5. RELACIÓN DEL GRADO HISTOLÓGICO CON EL CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA (2016-2019)

-TABLA 6. RELACIÓN DEL ESTADIO CLÍNICO Y EL CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA (2016-2019)

-TABLA 7. FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA (2016-2019)

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres, con aproximadamente 1,4 millones de casos nuevos cada año en todo el mundo; esto significa que cada 22 segundos, se diagnostica un cáncer de mama a una mujer en alguna parte del mundo.

La neoplasia de mama contiene múltiples alteraciones genéticas en las cuales están involucrados los oncogenes, aquellos encargados de la codificación de proteínas relacionados a la apoptosis y proliferación de las células, se pueden presentar translocaciones, mutaciones o amplificaciones. Dentro del proceso de activación, existen factores, receptores de crecimiento, uno de ellos es el oncogén HER2, gracias a su sobreexpresión se asocia con un grado histológico pobremente diferenciado, nodos positivos, elevada proliferación; todo ello conlleva a una disminución de la supervivencia y un agresivo comportamiento clínico.

Aproximadamente un veinte a treinta por ciento de las neoplasias de mama están representados por el gen Her2 amplificado y por la sobreexpresión de esta proteína. Pues una célula que produzca este receptor en niveles normales tiene 2 copias del gen y cincuenta mil copias del producto proteico. Sin embargo, en células cancerígenas con amplificación del gen HER2 hay más de 2 copias del gen y cerca de un millón de copias de la proteína.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, pues representa el 16% de todos los cánceres femeninos. En el año 2018 se diagnosticaron aproximadamente 2.088.849 casos nuevos de cáncer de mama en el mundo.⁽¹⁾

Cada año en las Américas, más de 462,000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama, y casi 100,000 mueren a causa de esta enfermedad. Si las tendencias actuales continúan, para el año 2030, se prevé que el número de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama aumente en un 34% en las Américas.⁽²⁾

La incidencia varía mucho en todo el mundo, con tasas normalizadas por edad de hasta 99,4 por 100 000 en América del Norte. Europa oriental, América del Sur, África austral y Asia occidental presentan incidencias moderadas, pero en aumento. La incidencia más baja se da en la mayoría de los países africanos, pero también en ellos se observa un incremento de la incidencia de cáncer de mama.⁽²⁾

En América Latina y el Caribe, el mayor porcentaje de muertes por cáncer de mama ocurre en mujeres menores de 65 años (56%) en comparación con los Estados Unidos y Canadá (37%).⁽²⁾

Según la Sociedad Americana Contra El Cáncer para el año 2020 alrededor de 42,170 mujeres morirán de cáncer de seno.⁽³⁾

Las tasas de supervivencia del cáncer mamario varían mucho en todo el mundo, desde el 80% o más en América del Norte, Suecia y Japón, pasando por un 60% aproximadamente en los países de ingresos medios, hasta cifras inferiores al 40% en los países de ingresos bajos. Las bajas tasas de supervivencia observadas en los países poco desarrollados pueden explicarse principalmente por la falta de programas de detección precoz.⁽²⁾

Un 25-30% de los carcinomas de mama, sobreexpresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), estos son denominados cáncer de mama HER2 positivo, los cuáles se caracterizan por ser altamente agresivos, tener alta tasa de recidiva, metástasis tempranas y un tiempo menor de sobrevida.⁽⁴⁾

Aproximadamente una de cada cinco mujeres diagnosticadas con cáncer de mama de todo el mundo tendrá cáncer de mama HER2 positivo. ⁽⁴⁾

En la actualidad, cada año, al menos 276.000 mujeres en todo el mundo son recientemente diagnosticadas con cáncer de mama HER2-positivo (1.38 millones) y en el año 2030, 540.000 mujeres serán diagnosticadas con cáncer de mama HER2-positivo (2.7 millones). ⁽⁴⁾

Y el Perú no fue la excepción, pues en 2018 se registraron 6,985 casos nuevos mientras que 1,858 mujeres murieron por la enfermedad. ⁽⁴⁾ Según el Ministerio de Salud el 17-30% de los cánceres de mama tienen un fenotipo HER2 positivo. ⁽⁵⁾

Por ello, fue importante identificar los factores asociados al la neoplasia de mama HER2 positivo en nuestro medio, además de los signos y síntomas iniciales, ya que estos se vuelven factores determinantes para intervenciones costo efectivas en las estrategias de prevención, pues una vez identificados, se puede realizar controles y manejos más estrictos y lograr a largo plazo disminuir su incidencia y morbimortalidad.

Se ha indicado que factores como: edad, peso (IMC), tamaño del tumor, grado histológico del tumor, estadio clínico del tumor cobran demasiada importancia en el desarrollo de la neoplasia de mama HER2 positivo; sin embargo en el Perú hay poca investigación que asocien los factores presentados a esta enfermedad.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores asociados al cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora en el periodo de Enero del 2016 a diciembre del 2019?

1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA

La presente tesis pertenece al tema de enfermedades crónicas no transmisibles, enumerada como segundo problema sanitario de las prioridades nacionales de investigación en salud 2019-2023 y según categorización de alta prioridad, vinculada con la prioridad de salud pública y de especialidades clínicas y quirúrgicas de las prioridades de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma.

1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Se considera a la neoplasia de mama como la primera causa de morbimortalidad oncológica en mujeres alrededor del mundo. Esta neoplasia es un importante problema de salud pública, pues según datos del Ministerio de Salud representa la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer en el Perú.

El subtipo de cáncer de mama HER2 positivo es el de peor pronóstico clínico, independientemente del estadio en el que se encuentre; las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo poseen tumores pobremente diferenciados, alto grado histológico, elevadas tasa de proliferación celular, afectación de ganglios linfáticos y mucho potencial metastásico.

Ante lo mencionado se evidencia un déficit de investigación sobre este subtipo de cáncer mamario en el Perú, es por ello que se realizó esta investigación a fin de poder encontrar y analizar los factores asociados al cáncer de mama HER2 positivo en nuestro medio y así ayudar a identificar precozmente este subtipo de cáncer, además de suplir el vacío de la bibliografía en nuestro país.

1.5. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

DELIMITACIÓN ESPACIAL:

El presente estudio de investigación se efectuó en el Hospital María Auxiliadora, el cuál está ubicado en: Av. Miguel Iglesias 968, San Juan de Miraflores 15801-Lima, en Perú.

DELIMITACIÓN SOCIAL-TEMPORAL

La presente investigación incluyó a las pacientes diagnosticadas con neoplasia de mama HER2 positivo por inmunohistoquímica o FISH, atendidas en el Hospital María Auxiliadora en el periodo 2016-2019.

DELIMITACIÓN CONCEPTUAL

La presente investigación se orientó en identificar los factores asociados a la neoplasia de mama HER2 positivo.

1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados al cáncer de mama her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora (2016-2019)

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la relación que existe entre la edad y el cáncer de mama Her2 Positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora. (2016-2019)

2. Analizar la relación que existe entre el tamaño del tumor y el cáncer de mama Her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora. (2016-2019)

3. Determinar la relación que existe entre el Índice de Masa Corporal y el cáncer de mama Her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora. (2016-2019)

4. Analizar la relación que existe entre el grado histológico del tumor y el cáncer de mama Her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora. (2016-2019)

5. Determinar la relación que existe entre el estadio clínico del tumor y el cáncer de mama Her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora. (2016-2019)

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1 Antecedentes Internacionales

Duvergel, Calderin et al. en el 2019 desarrollaron un estudio observacional, transversal que incluyó como muestra a 93 pacientes en el período de enero 2010 a diciembre 2012. Se exploraron variables sociodemográficas, clínicas e histopatológicas. Dicho estudio tuvo de resultado: la media de edad encontrada fue de 55,1 años, el 68,8 % era de piel blanca. Un 45,2% tenía el tumor en la mama derecha, localizándose específicamente en el cuadrante supero-externo (26,9%). El tipo histológico que prevaleció fue el carcinoma ductal invasivo (71%). Un 81,7 % presentaron grado nuclear III y un 88,2 % de pacientes presentaron necrosis tumoral. Los RE fueron positivos en 50,5 % de pacientes y los RP fueron negativos en 59,1 % de pacientes. Concluyendo que el análisis histológico del cáncer de mama es de suma importancia para la terapia individualizada de cada una de las pacientes y recalcar también que es fundamental continuar la investigación con la incorporación de otras variables de interés, tales como, respuesta al tratamiento y supervivencia. ⁽⁶⁾

Quirós, José Luis et al. en el 2015 desarrollaron un estudio retrospectivo, estudiaron a todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma invasor de la glándula mamaria. Se detectó 34 tumores HER2 positivo (15,7%), 24 con expresión fuerte (11,1%) y 10 con expresión débil (4,6%). La edad media al diagnóstico de las pacientes con expresión fuerte fue de 46,9 años (42,5-51,1 IC 95%), y con expresión débil fue de 54,4 años (46,7-62,1 IC 95%); la edad promedio para los tumores HER2 negativo fue de 58,1 años (56,2-60,0 IC 95%). Las pacientes menores a 50 años tuvieron un OR=3,477 de tener HER2 positivo. De 21 casos, el 90,5% presentó grado histológico alto, y de 16 tumores, únicamente 3 tenían tamaño tumoral menor a 2 cm. Se concluyó que existe asociación entre el cáncer de mama HER2 positivo con pacientes jóvenes, tumores de mayor tamaño y alto grado histológico. ⁽⁷⁾

Montoya María et al. en el 2018 desarrollaron una investigación observacional retrospectiva sobre “Características y supervivencia de pacientes con cáncer de seno metastásico HER2 positivo en la era post-trastuzumab” utilizaron una muestra de 101 pacientes. La mediana de seguimiento fue 46,6 meses, la supervivencia global a cinco años fue 41% (IC95%: 31%-50%) y a diez años 13% (IC95%: 4%-30%). Las pacientes que tuvieron mayor supervivencia global fueron aquellas con enfermedad en recaída, las que pertenecían a estadios I, II y aquellas con edad mayor a 40 años, menopáusicas, pacientes que presentaban bajo grado histológico y las que expresaban respuesta a estrógeno y progesterona. Por lo tanto las pacientes que recayeron tuvieron mayor supervivencia global que las que hicieron metástasis *de novo* (HR: 0,47, IC95%: 0,27-0,81) ajustado por las demás variables. Se concluyó que la supervivencia de estas pacientes fue parecida a la de otros países, igualmente la línea de tratamiento y la terapia recibida.

Sanchez, Cesar et al. En el 2018 desarrollaron una investigación retrospectiva, descriptiva utilizando una base de datos, la cuál constaba de 2724 pacientes, se obtuvo información del subtipo en 2149 pacientes, de estos el 18% fueron HER 2 positivo. Se analizaron los datos de 83 de estos pacientes con enfermedad. Resultando que la mediana de supervivencia global fue de 24 meses. Para los pacientes tratados entre 1997-2006, la mediana de supervivencia fue de 17 meses y para los tratados en la mediana de supervivencia del período 2007-2017 fue de 32 meses ($p = 0,09$) Por lo tanto se observó una tendencia no significativa hacia una mejor supervivencia en la última década. Concluyendo que la supervivencia global de HER2 positivo ha mejorado en su centro; esto puede ser probablemente atribuido al uso de nuevas terapias anti-HER2 más efectivas.(8)

Tao Quin et al. en el 2015 desarrollaron un estudio retrospectivo “Características clínico-patológicas y factores pronósticos para pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2 en el sur de China”

Se estudiaron a un total de 243 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, tratados durante el período 2002 a 2009, fueron seguidos desde el diagnóstico inicial de la enfermedad hasta la muerte. Entre los resultados se obtuvo que la edad media en el momento de la metástasis fue de $46,0 \pm 10,1$ años, con más pacientes premenopáusicas (68,7%) que posmenopáusicas (31,3%). El tipo histológico más común fue el carcinoma ductal invasivo (91,4%), seguido de otro (7,4%) y el carcinoma lobulillar invasivo (1,2%). Para la expresión hormonal 138 (56,8%) pacientes fueron receptor de hormona positivos y 105 (43,2%) pacientes fueron receptor de hormona negativos. Después de la recidiva o

metástasis, 214 (88,1%) pacientes recibieron quimioterapia, 87 (35,8%) pacientes recibieron terapia endocrina, 85 (35,8%) pacientes recibieron tratamiento anti-HER2 y 63 (25,9%) pacientes recibieron intervención quirúrgica. La mayoría de los pacientes (66,3%) tenían múltiples metástasis. El hueso fue el sitio más común de metástasis (46,9%), seguido del hígado (42,8%), La mayoría de los pacientes (92,2%) tenían una puntuación de estado funcional ECOG \leq 1. Durante el período de seguimiento, 205 pacientes murieron, con una mediana de supervivencia global de 27 meses (IC del 95%: 23,5; 30,5 meses), y las tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años fueron del 84,4%, 38,6%, y 18,1%, respectivamente. La mediana de supervivencia global de los pacientes con HR + fue significativamente mayor que la de los pacientes con HR- (46,0 meses frente a 21,0 meses, $p < 0,001$). En 85 pacientes que recibieron terapia anti-HER2, no hubo diferencias significativas en la supervivencia global entre los subgrupos HR + y HR- ($p = 0,794$). Los factores pronóstico para estos 243 pacientes con neoplasia de mama HER2 positivo fueron evaluados por un análisis adicional de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariante en la cuál encontraron cirugía ($p = 0,002$), terapia endocrina ($p < 0,01$) y terapia anti-HER2 ($p = 0,003$) como factores pronósticos independientes favorables, y puntuación del estado funcional ECOG > 1 ($p < 0,001$) y metástasis al cerebro ($p = 0,004$) como factores pronósticos independientes desfavorables para pacientes con neoplasia de mama metastásico HER2 positivo. (9)

2.1.2 Antecedentes Nacionales

Meléndez Rosa, Asencio Yeyli; en el año 2017 desarrollaron un estudio descriptivo, de corte transversal "Factores clinicopatológicos asociados a la amplificación del gen HER2/neu en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Estudiaron 117 casos de cáncer de mama HER 2 positivo diagnosticados entre los años 2010 – 2015, diagnosticaron HER2 utilizando la técnica hibridación insitu. Dicho trabajo tuvo de resultado: Un 41% resultaron con amplificación del gen HER2-neu. En estos se observó con mayor frecuencia un grado histológico III (66%), compromiso ganglionar presente (61%), tamaño tumoral mayor o igual a 2cm (86%) y Ki 67 mayor o igual a 20% (83%). Se encontró una asociación estadísticamente significativa con una edad mayor o igual a 50 años y el grado histológico III. Se concluye que la amplificación del Her2/neu en casos ambiguos esta asociado a una edad mayor o igual a 50 años y grado histológico III. (10)

Chunga Patiño Blanca Lucia en el año 2020 realizó un estudio observacional, analítico, caso control “Perfil clínico epidemiológico de pacientes con cáncer de mama her-2 positivo en el hospital-III Essalud José Cayetano Heredia-Piura 2013-2017” comparo el perfil clínico epidemiológico de pacientes con cáncer de mama Her2 positivo y Her2 negativo; dicho estudio tuvo de resultado: Un 27.47% de pacientes fueron cáncer de mama HER2 positivo, 54% tenía sobrepeso/obesidad, 24% resultaron nuliparas, 15% de pacientes nunca gestó y un 24% de pacientes no dio lactancia materna exclusiva; todos estos factores de riesgo. Respecto al estadio clínico: Un 3% presentaban estadio I, 62% estadio II, 33% estadio III y un 2% tenía estadio IV. En lo referente a la edad, las mujeres con edad mayor a 50 años tenían 2.23 veces de probabilidad de tener cáncer de mama HER2 positivo. Las pacientes con antecedente de hiperplasia mamaria tenían tres veces mas probabilidad de tener neoplasia HER2 positivo. Se encontró como factor protector para neoplasia de mama HER2 positivo el tener más de 2 hijos (80% de probabilidad). Se concluyó que aquellas pacientes de procedencia urbano-marginal tienen mayor frecuencia de ser HER2 negativo, el tener menos hijos mayor riesgo de ser HER2 positivo, mujeres mayores de 50 años mayor riesgo de tener HER2 positivo. La neoplasia HER2 positivo se relaciona con grado histológico alto al momento del diagnóstico.(11)

Miluska Castillo Garcia en el año 2016 realizó un estudio transversal “Factores de riesgo asociados al cáncer de mama en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima-Perú) 2014” entrevistó a 205 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama invasivo. Las variables que se estudiaron fueron: número de hijos, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la edad del primer embarazo a término, la edad de a menarquia, la lactancia, la menopausia, antecedentes familiares, el uso de anticonceptivos y la obesidad. Dicho estudio obtuvo de resultado: cuarenta y cuatro fueron triple negativo, 24 HER2 positivo, 55 pacientes con tumores luminal A y 71 con tumores luminal B. Pacientes con edad de 25 años o menos que habían tenido su primer embarazo a término presentaban mayor riesgo de cáncer de mama luminal B y neoplasia HER2 positivo, mientras que las pacientes que utilizaron anticonceptivos hormonales tenían menor riesgo para tumores triple negativo. Una edad más joven se asoció a tumores HER2 positivo. No hubo diferencias significativas entre el riesgo de los subtipos de cáncer de mama y el estado menopáusico, el número de hijos, obesidad, el uso de anticonceptivos orales. Se concluyó que la edad al primer embarazo a término, el uso de anticonceptivos hormonales y no hormonales, la edad de la menarquia se asoció con HER2 positivo y triple negativo. (12)

Aparicio Cerna Yanira en el 2016 realizó un estudio retrospectivo de fichas de notificación de 34 pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo; obteniéndose como resultados: un 47,06% presentaban tamaño tumoral entre 2 a 5cm; la edad media encontrada fue de 48 años, un 64,71% de pacientes presentaban grado histológico pobremente diferenciado, el mayor porcentaje (61,76%) no tuvo recurrencia local, 94,12% no tuvo metástasis, lo que más se utilizó (50%) en tratamiento fue la terapia doble: mastectomía radical y quimioterapia. Se concluyó que la clasificación del cáncer de mama basada en inmunohistoquímica nos ayuda a definir un mejor pronóstico-(13)

Batallanos Milagros Melissa en el 2018 realizó un estudio observacional, analítico retrospectivo de casos y controles. Utilizó una muestra de 165 mujeres,63 de ellas con diagnóstico de cáncer de mama. Entre las variables independientes que se analizaron fueron: paridad, edad, lactancia materna anterior, edad de menarquia, índice de masa corporal, hábito de fumar y consume de alcohol. Dicho estudio mostró de resultado que de todas las pacientes un 38.2% presentaron neoplasia de mama. Los factores de riesgo para tener neoplasia de mama fueron: sobrepeso/obesidad, edad mayor a 55 años, ser nullipara, edad de menarquia menor a 12 años y tener antecedente familiar de cáncer, mientras que el IMC normal, multiparidad, lactancia materna anterior fueron factores protectores de cáncer de mama. (14)

2.2 BASES TEÓRICAS

Glándula Mamaria(15)

EMBRIOLOGÍA

La glándula mamaria empieza a desarrollarse a partir de la 5ta semana, cuando en el embrión humano aparece una línea láctea primitiva que se extiende desde la axila hasta la ingle. Esta línea láctea da lugar al esbozo mamario y regresa en el resto de las localizaciones. Entre un 2-6% de las mujeres, esta línea láctea no desaparece en su totalidad, por lo tanto, en la vida adulta aparecerá tejido mamario accesorio.

A las siete y/o ocho semanas, se diferencian las células mesénquimales para formar el músculo liso del pezón y la areola. Además, el primitivo esbozo o yema epidérmica mamaria comienza a producir cordones de células epiteliales que penetran hacia dentro de la dermis.

De la semana quince a la veinticuatro en la mujer los cordones incursionan hacia el mesodermo y comienzan a desarrollar estructura tubular.

De la semana 32-40: El mesodermo recubre e infiltra el tejido tubular, formando el estroma, la piel y la fascia superficial. Aparecen los conductos galactóforos.

La formación del pezón tiene lugar al final del periodo fetal, la epidermis se deprime y forma una fovea mamaria por encima de la convergencia de los conductos lactíferos; después del nacimiento aparece una discreta elevación debido a la proliferación del tejido conjuntivo circundante de la areola.

El desarrollo mamario completará en la pubertad mediante hormonas y alcanzará su máximo desarrollo durante el embarazo y la lactancia. Los procesos involutivos en la mama comenzarán a partir de los 40 años con sustitución de tejido glandular por tejido graso y conjuntivo; se acentúa más a esta edad debido a los cambios hormonales producidos por la menopausia. Todos estos ciclos de evolución e involución mamaria durante los ciclos menstruales, embarazo, lactancia y menopausia exponen a las células mamarias a modificaciones y riesgo de degeneración maligna.

ANATOMÍA DE LA MAMA:

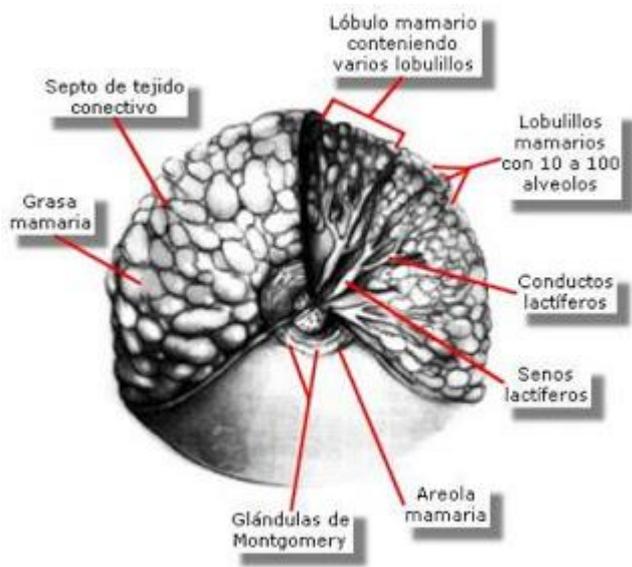
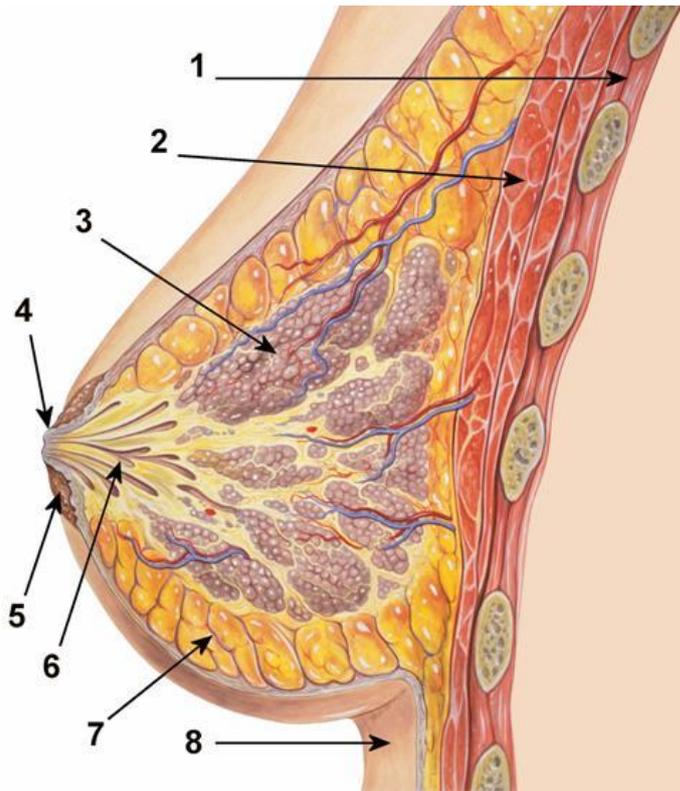
La ubicación de las glándulas mamarias adultas se halla en la parte anterior del tórax por delante del músculo pectoral mayor y su extensión de manera vertical va desde la 2da a la 6ta costilla y de manera horizontal desde el esternón a la línea axilar media. Presentan la denominada “cola de Spence” es decir una prolongación axilar, por lo tanto, el cuadrante supero externo contiene la mayor cantidad de tejido glandular y pues este es el cuadrante implicado con mayor frecuencia en el cáncer de mama y en la mayoría de lesiones benignas de mama.

Esta constituida por quince a veinte lóbulos de tejido glandular túbulo alveolar, cuyos lóbulos están separados por tabiques de tejido conectivo adiposo, estos tabiques tienen una distribución de forma radiada que llegan a la dermis formando los ligamentos suspensorios de Cooper. Se expresa clínicamente cuando ocurre una umbilicación de la piel mamaria en un proceso invasivo, pues esta invasión acorta los ligamentos.

El lóbulo mamario se transforma en conducto excretor, pero antes de abrirse en el pezón presenta una dilatación llamada seno lactífero.

El pezón es una estructura pequeña, elevada, ubicada en la parte anterior-central de la mama; rodeada de piel muy pigmentada, es decir la areola. Las fibras areolares musculares, radiales y circunferenciales son las encargadas de la erección del pezón. Las glándulas sebáceas y accesorias de Morgagni que contiene la areola forman los llamados pequeños tubérculos de Montgomery, que proporcionan lubricación durante la lactancia.

El pezón contiene numerosas terminaciones sensitivas libres, así como también fibras musculares lisas (la mayoría de tipo circular) que al contraerse logran estimular al pezón, originando su erección. Durante el embarazo y la lactancia algunas glándulas sebáceas se encargan del levantamiento de la piel de la areola, pues son las llamadas glándulas de Montgomery, éstas contienen estructuras histológicas similares a la parte glandular de la mama y producen una secreción grasa que lubrica el pezón y la areola; bajo la areola se ubican las dilataciones de los conductos galactóforos llamadas senos lactíferos. (15)



Estructura de la glándula mamaria(16)

La glándula mamaria contiene entre quince a veinte lóbulos mamarios, cada uno con su conducto lactífero, que se abre en el pezón. Los lóbulos mamarios están compuestos de lobulillos, entre estos existe tejido conectivo y vasos sanguíneos. La histología presente en la glándula mamaria conforma tres tipos de tejido: tubulo alveolar, conjuntivo y adiposo. El tejido celular subcutáneo rodea la glándula sin que exista una cápsula claramente definida, desde éste se dirigen hacia el interior numerosos tabiques de tejido fibroso conectivo, estos tabiques son los llamados “ligamentos de Cooper”

Anatomía de la glándula mamaria:

La constitución de los lobulillos está en base a 10-100 acinos, cada cual con su conducto excretor. La estructuración de los acinos se basa en una agrupación de células que secretan un líquido lácteo y están conformados por una cavidad a la cual realizan una acción de secreción, rodeados de capilares sanguíneos y unidades celulares mioepiteliales de singular importancia en el proceso de eyección y secreción de leche.

El sistema de conductos lactíferos empieza por el acino que se desocupa a través de un conducto terminal, el cual se une a sus semejantes para formar el conducto lobulillar, este recauda la secreción láctea de todos los acinos de un lobulillo. Los conductos lobulillares se agrupan para formar el conducto interlobulillar, que al unirse con los otros conductos interlobulillares, forma el conducto lobular o segmentario, de mayor calibre que los anteriores, este conducto lobar antes de llegar al pezón, se dilata bajo la areola mamaria, formando el seno lactífero, el que se angosta nuevamente al desembocar en el pezón.

Un epitelio cúbico o también llamado cilíndrico cubre a los conductos. Entre el epitelio cúbico y la membrana basal existe una capa de células mioepiteliales muy ramificadas, que envuelven a los conductos y acinos. A medida que los conductos van aumentando de tamaño y se van uniendo se logra un epitelio con más capas de células, mayor grosor; entonces a medida que se van acercando al conducto principal de la glándula, cerca a la desembocadura cada conducto principal está envuelto por un epitelio plano estratificado queratinizado.

Antes de la pubertad, la mama dispone de unos pocos conductos rudimentarios envueltos en su interior por epitelio plano y cubierto por tejido conectivo. Después de la pubertad, debido a la influencia de las hormonas ováricas, especialmente los estrógenos, los conductos se comienzan a ramificar y en sus extremos se forman pequeñas masas sólidas, esféricas, de células poliédricas, que constituirán los alveolos. La estructura de la glándula

mamaria varía con la edad y es influenciada por el embarazo y la lactancia. Durante el estado de reposo, también llamada fase inactiva no hay unidad secretora (alvéolo mamario), el epitelio glandular está separado del estroma vascularizado por una fina zona de fibroblastos, hay mucho tejido conectivo. En cambio en la fase activa (en el embarazo) gracias al aumento de estrógeno y progesterona los conductos intralobulillares comienzan a ramificarse y en sus extremos se desarrollan yemas que dan origen a los alvéolos mamarios. Tanto los alvéolos como los conductos ingurgitan y proliferan masivamente en todo el seno .

En el último mes del embarazo aparece el denominado calostro, pero la verdadera secreción láctea se manifiesta días después del parto, pues esta secreción distiende los alvéolos mamarios que en ese momento están cubiertos por una capa de células cúbicas bajas. Conforme va aumentando la cantidad de secreción, las células se van aplanando, van desapareciendo los desmosomas o espacios intercelulares. En la etapa de secreción el citoplasma de las células es basófilo, se observan ribosomas libres, mitocondrias y lisosomas al microscopio electrónico.

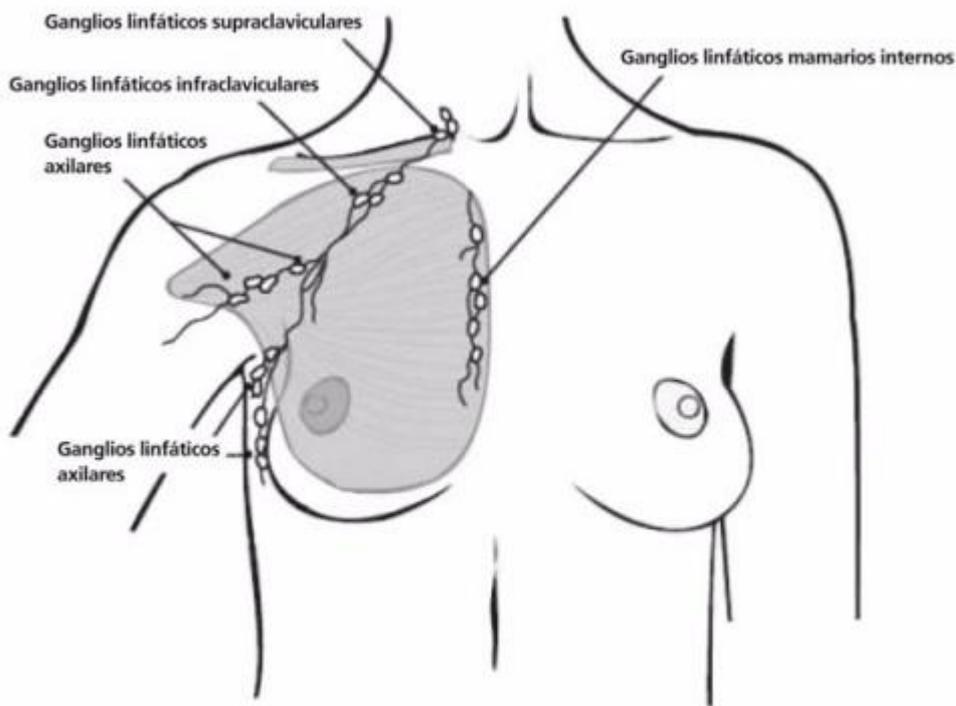
A medida que pasa la menopausia se atrofia la glándula mamaria, los conductos y elementos celulares de los alvéolos y disminuyen en cantidad y degeneran.(16)

Sistema Linfático(17)

El sistema linfático es una red de vasos que conectan los ganglios linfáticos; las venas pequeñas pueden parecerse a los vasos linfáticos, la diferencia es que estos vasos linfáticos llevan un líquido claro llamado linfa fuera del seno y no sangre. La importancia del sistema linfático radica en que las células cancerígenas pueden entrar a los vasos linfáticos y empezar a desarrollarse en los ganglios linfáticos.

Casi la mayoría de los vasos linfáticos mamarios se dirigen hacia los ganglios linfáticos axilares. Existen otros ganglios linfáticos que van a los ganglios mamarios internos y a ganglios supraclaviculares o infraclaviculares.

Entonces al existir células cancerígenas en ganglios linfáticos, hay más posibilidad de que invadan torrente sanguíneo y causen metástasis a otros lugares del cuerpo. Por consecuencia mientras más afectación de nodos linfáticos haya por neoplasia de mama mayor ocurrencia de metástasis.(17)



Drenaje Linfático (16)

Cerca de un setenta y cinco por ciento de la linfa proveniente de las mamas viaja a los ganglios linfáticos de la axila del mismo lado. El resto va hacia los nódulos paraesternales, a la mama del lado opuesto y por último a los ganglios linfáticos abdominales. Los ganglios linfáticos axilares incluyen el grupo interno o subescapular y el grupo externo o humeral. El grupo inferior realiza su drenaje a la parte profunda y transmuscular, el grupo subescapular drena a la parte interna de la glándula mamaria y el grupo humeral lo hace en el borde externo de la mama.

La circulación sanguínea arterial de las mamas proviene de la arteria torácica interna, la cual emana de la arteria subclavia y el drenaje venoso lo realiza la vena axilar aunque también ayudan las intercostales y la vena torácica interna(16)

CÁNCER DE MAMA (18)

DEFINICIÓN(18)

La neoplasia de mama consiste en el crecimiento incontrolado de células del epitelio glandular.

Las células del cáncer de mama pueden diseminarse a través de los vasos linfáticos o la sangre y llegar a otras partes del cuerpo. Allí pueden adherirse a los tejidos y realizar metástasis.

La neoplasia de mama puede ocurrir en mujeres y hombres, pero más del 99% afecta a mujeres.

Las causas que producen neoplasia de mama todavía no están del todo claras, no obstante se han identificado factores de riesgo asociados a cáncer de mama. La mayoría de estos factores son antecedentes reproductivos.

Entre los factores de riesgo:

- La edad: considerado principal factor de riesgo, a medida que va aumentando la edad mayor exposición a padecer cáncer de mama.
- Antecedente personal de carcinoma lobulillar insitu, carcinoma ductal insitu y neoplasia de mama invasivo, con este último hay más riesgo de que el cáncer afecte a la otra mama.
- Antecedente personal de enfermedad proliferativa benigna de la mama.
- Antecedente de cáncer de mama en un familiar de primer grado.
- Ser portadora de mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2 o en otros genes que aumenten el riesgo de sufrir neoplasia de mama.
- Aparición tardía de la menopausia, presentación temprana de la menarquia y la nuliparidad pues esto trae como consecuencia mayor exposición a estrógenos endógenos.
- El tratamiento hormonal sustitutivo pasada la menopausia, así como la combinación de estrógeno y progesterona.

- La exposición a radiaciones ionizantes, sobre todo en la pubertad.
- Presentar como resultado en mamografías mucha densidad mamaria.
- El consumo de alcohol
- La obesidad

Síntomas

El síntoma más común del cáncer de seno es una masa de forma redonda no dolorosa, dura y con bordes irregulares; aunque también pueden causar dolor y ser sensibles a la palpación.

Otros posibles síntomas del cáncer de mama son:

- Hinchazón de todo el seno o parte de él (aunque no se sienta una masa)
- Formación de hoyuelos en la piel
- Dolor en el seno o en el pezón
- Retracción de los pezones
- Piel del pezón o seno roja, descamada, seca o gruesa.
- Secreción del pezón que no sea leche materna.
- Ganglios linfáticos hinchados

Diagnóstico:

Cuando existe sospecha de neoplasia de mama bien sea por examen físico o mamografías, se inician estudios para descartar este cáncer. Entre los estudios están las pruebas de imagen, pero la que nos dará un diagnóstico definitivo es la biopsia.

Pruebas de imagen:

Mamografías: No tienen 100% de fiabilidad, pues estas imágenes de rayos X pueden dar falsos positivos o dejar de diagnosticar algún tumor maligno.

Ecografía: Es una técnica que utiliza los ultrasonidos para producir una imagen y que puede diferenciar lesiones quísticas (consistencia líquida, generalmente no tumorales) de lesiones sólidas. La ecografía también valora el estado de los ganglios de la axila que justamente son el primer sitio de diseminación de la neoplasia de mama. En varias ocasiones la ecografía sirve de complemento a la mamografía.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN): Utiliza la acción de un campo electromagnético para la obtención de imágenes, puede ser necesaria en mujeres con tejido mamario denso, pacientes con mutación del gen BRCA o en aquellas portadoras de prótesis de silicona.

Y pues como se dijo anteriormente si se sospecha de cáncer de mama el siguiente paso es tomar una muestra de tejido del mismo para analizarlo.

Biopsia: Consiste en la extracción de una muestra del tejido de la zona sospechosa para analizar características malignas o benignas del tumor, así como diferenciar el tipo de células presentes en esta neoplasia, el grado de agresividad que tienen éstas y algún otro dato interesante que nos ayude posteriormente en el tratamiento.

La biopsia puede hacerse mediante palpación directa o guiada por ecografía utilizando PAAF (punción aspiración con aguja fina) o BAG (biopsia con aguja gruesa).

Después de haber realizado la biopsia y haber confirmado neoplasia de mama se realizan otras pruebas radiológicas para asegurar que no exista metástasis en otros órganos, especialmente se recomiendan estas pruebas a pacientes que cursan con estadio clínico II o superior a este, ya que a las pacientes que presentan tumores pequeños, ganglio negativos no serían necesarias estas pruebas adicionales.

Radiografía de torác: Esta prueba de imagen generalmente se utiliza antes de cirugía, ya que nos permite descartar alguna afectación pulmonar dada por el tumor.

Ecografía abdominal: Se utiliza para visualizar el hígado y demás estructuras abdominales.

Gammagrafía osea: Detecta áreas de aumento o disminución en el metabolismo de los huesos y pues valora si el cáncer se ha propagado a los huesos.

Tomografía axial computarizada: (TAC): Descarta afectación de órganos a distancia por ejemplo: si la neoplasia de mama ha afectado a pulmón, hígado, hueso, ganglios.

Anatomía patológica

El especialista en anatomía patológica confirma el diagnóstico de cáncer de mama a partir de la muestra de la biopsia ya que observa células malignas bajo el microscopio y clasificará al cáncer en invasivo o no invasivo. Los cánceres no invasivos son aquellos que no se han extendido fuera del conducto o lobulillo, es decir los ductales insitu o lobulillares insitu. Al analizar varios aspectos de la pieza se establece factores importantes para el pronóstico y respuesta al tratamiento, como por ejemplo el tamaño tumoral, cuanto mas grande sea el tumor mayor recidiva; tipo histológico, por lo general el tipo más frecuente es el carcinoma ductal seguido del carcinoma lobulillar; grado histológico, aquellas células que son más diferenciadas (grado I) son menos agresivas en oposición a las menos diferenciadas (grado III); afectación ganglionar, cuánto mayor es la afectación de estos nodos mayor es el riesgo de recaída, por lo mismo es el factor más importante; los receptores hormonales(estrogeno y progesterona) también influyen en el pronóstico ya que si hay respuesta hormonal del tumor, se beneficiarán del tratamiento hormonal; otro factor pronóstico es la presencia de HER2 pues otorga al cáncer mayor agresividad; Ki-67 es una proteína que se encuentra en el núcleo de las células cuando se dividen, es decir si el tumor tiene índice de proliferación elevado (mayor a 14%) tiene peor pronóstico.

Existen también plataformas moleculares las cuales pueden ayudar a predecir el riesgo de recaída y el beneficio de la quimioterapia adyuvante en los tumores luminales. (18)

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER MAMA(19)

La clasificación molecular establece cuatro tipos de cáncer de mama: Luminal A, luminal B, HER 2 y basal like.

- Luminal A: Corresponde a un 40% de todos los cánceres de mama, tiene un Ki67 menor a 15%, presenta receptores para estrógenos y progesterona, Po lo general no tienen mal pronóstico ya que pueden recibir tratamiento hormonal, puede adicionarse cirugía o radio/quimioterápico si requiere.
- Luminal B: Equivale al 30% alrededor de los tumores de mama, caracterizado por presentar receptores hormonales (EYP), pero se diferencian en dos subtipos:

1.Luminal B con aumento de la proteína Ki-67 mayor a 15%, independientemente de si es HER2 positivo o HER2 negativo. Recibe tratamiento hormonal junto a cirugía y quimio-radioterapico si necesita

2.Luminal B con sobreexpresión de HER2, independientemente de la proteína Ki67. Recibe tratamiento hormonal y fármacos específicos contra HER2, además de cirugía y quimio-radioterapico si necesita. El aumento de Ki67 o HER2 caracteriza a los luminal B de un rápido crecimiento del tumor a diferencia de los luminal A.

- HER2: Tipo de tumor agresivo, no presenta receptores hormonales (E y P), y es independiente de Ki67; sin embargo en la mayoría de casos posee una elevación de Ki67 Su tratamiento se basa en agentes específicos anti-HER2, son tumores de crecimiento rápido.
- Triple Negativo: Presente en un 15% de los tumores de mama, no presenta receptores hormonales (E y P), tampoco sobreexpresa HER2. No depende del Ki67, aunque generalmente esta elevado. Suele estar relacionado con las mutaciones del gen BRCA, afecta a mujeres jóvenes, siendo el subtipo más agresivo.

El subtipo Luminal A es el de mejor pronóstico y el basal like el de peor pronóstico(19)

HER2(20)

La familia de receptores del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) desempeña un papel importante en la patogénesis de muchos cánceres humanos. El receptor HER2 es una glicoproteína transmembrana de 1255 aminoácidos y 185kD, se ubica en el brazo largo del cromosoma diecisiete humano(17q12). La familia de receptores del receptor HER regulan la diferenciación celular, el crecimiento y la supervivencia a través de diferentes vías de transducción de señales. Esta familia esta conformada por cuatro miembros principales: HER-1, HER-2, HER-3 y HER-4, también llamados ErbB1, ErbB2, ErbB3 y ErbB4, respectivamente. Los cuatro receptores HER comprenden un sitio de unión de ligando extracelular rico en cisteína, un segmento lipofílico transmembrana y un dominio intracelular con actividad catalítica de tirosina quinasa. El oncogén neu (también conocido como HER2, ErbB2 o p185) fue descubierto por un grupo de científicos del Instituto de Tecnología de Massachusetts, Rockefeller y la Universidad de Harvard. El receptor del

factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 esta presente en varios tejidos y su función principal es la formación de tumores incontrolables con un crecimiento rápido celular.

HER 2 en la neoplasia de mama.

HER2 se sobreexpresa en un 15 a 30% de los cánceres de mama invasivos, lo que tiene implicaciones tanto pronósticas como predictivas. Los cánceres de mama pueden tener hasta 25-50 copias del gen HER2 y un aumento de 40-100 veces en la proteína HER2, lo que da como resultado 2 millones de receptores expresados en la superficie de la célula tumoral. Incluso se ha demostrado que el estrógeno, que trabaja a través de la actividad no genómica del receptor de estrógeno fuera del núcleo, activa la señalización de HER2. En algunos cánceres de mama se encuentra una forma aberrante de HER2 (conocida como p95), que carece del dominio extracelular. p95 es constitutivamente activo y causa resistencia a trastuzumab que requiere el dominio extracelular de HER2 para unirse. Por la misma razón, p95 no es detectado por anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular.

La amplificación del gen HER2 se asocia con una menor supervivencia general y sin enfermedad en el cáncer de mama. Slamon y col. estableció la importancia pronóstica de la amplificación de HER2 en 189 cánceres de mama humanos. Se encontró que la amplificación del gen HER2 es un predictor significativo tanto de la supervivencia global ($P < 0,001$) como del tiempo hasta la recaída ($P < 0,0001$). En un estudio de Press et al, la expresión de HER2 se estudió en 704 cánceres de mama con ganglios negativos y se encontró que las mujeres con cáncer de mama que tenían una sobreexpresión alta tenían un riesgo de recurrencia 9,5 veces mayor que aquellas cuyos cánceres de mama tenían una expresión normal ($P = 0,0001$). El análisis de varios subgrupos mostró que el mayor riesgo de recurrencia se extendió a varios subgrupos de pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos. Seshadri y col en su estudio de 1056 pacientes con cáncer de mama en estadios I-III encontraron que la amplificación de HER2 3 veces o más se asoció con una supervivencia libre de enfermedad significativamente más corta ($P = 0,0027$). La amplificación de HER2 también se correlacionó significativamente con el estadio patológico de la enfermedad, el número de ganglios axilares con tumor, el tipo histológico y la ausencia de receptor de estrógeno y receptor de progesterona. La evidencia sugiere que la amplificación de HER2 es un evento temprano en la tumorigénesis de mama humana. La amplificación de HER2 se observa en casi la mitad de todos los carcinomas ductales in situ sin ninguna evidencia de enfermedad invasiva y el estado de HER2 se mantiene durante la progresión a enfermedad invasiva, metástasis ganglionar y metástasis a distancia. Los cánceres de mama amplificados con HER2 tienen una mayor sensibilidad a ciertos agentes

quimioterapéuticos citotóxicos y resistencia a ciertos agentes hormonales y una mayor propensión a hacer metástasis en el cerebro.(20)

Existen cuatro pruebas para diagnosticar neoplasia de mama HER2(21)

- Análisis Inmunohistoquímico (IHQ): Nos indica si hay elevada proteína HER2 en las células cancerígenas. Los resultados se evalúan de la siguiente manera:

0	negativo
1+	negativo
2+	ambiguo
3+	proteína HER2 sobreexpresada

- Análisis por hibridación fluorescente insitu (FISH): Denota la excesiva cantidad de copias del gen HER2 en las células cancerígenas, siendo positivo si es que existe amplificación del gen HER2 y pues negativo si es que no existe dicha amplificación.
- Hibridación cromogénica in situ con tecnología de sonda por sustracción (CISH) SPoT-Light: El análisis Spot-Light también nos permite identificar elevada cantidad de copias del gen HER2 en células cancerígenas, es decir si hay amplificación del gen HER2 o no.
- Hibridación insitu (ISH) dual: Al igual que las dos pruebas anteriores, señala excesiva cantidad de copias del gen HER2, siendo positivo si es que se halla amplificación del gen HER2 o negativo si es que no se halla dicha amplificación.
(21)

ESTADIFICACIÓN

Estadio I significa etapa inicial, en cambio si nos referimos al estadio IV ya estamos en una etapa avanzada, es decir con metástasis.

Estadificación del cáncer de mama según la clasificación TNM

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1		
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	
	T2	N0	
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1 o N2	
Estadio IIIB	T4	N0 o N1 o N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

T: tamaño del tumor
 N: extensión a ganglios linfáticos regionales
 M: extensión a otras partes del cuerpo

Fuente: adaptada de AJCC. Breast En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, editors. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.p.347-76.

El estadio generalmente se conoce después de la cirugía (en donde se extirpa el tumor) ya que se analiza el estado de los ganglios axilares.

2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

1. Neoplasia de mama Her2 positivo

Este subtipo de cáncer posee amplificación del gen HER2 o sobreexpresión de la proteína HER2, se denominan HER2 positivos en el informe patológico. Se caracterizan por un crecimiento más rápido y es más probable que se extiendan y se vuelvan a formar, en comparación con los casos de cáncer de mama HER2 negativos. (21)

2. Edad

La edad es el periodo en el que transcurre la vida de un ser vivo. Cada ser viviente tiene, de manera aproximada, una edad máxima que puede alcanzar. Al referirnos a los humanos, la edad media del hombre es mayor o menor dependiendo del nivel de desarrollo de una nación.

3. Tamaño del tumor:

El tamaño hace referencia a la extensión transversal del tumor en su punto más ancho, el tamaño también se utiliza para determinar el estadio del cáncer.

4. Grado Histológico:

Descripción de un tumor según cuán anormales se ven las células y los tejidos cancerosos al microscopio y cuán rápido se podrían multiplicar y diseminar las células cancerosas. Las células cancerosas de grado bajo se parecen más a las células normales y tienden a multiplicarse y diseminarse de forma más lenta que las células cancerosas de grado alto.

5. Índice de masa corporal:

Constituye la medida poblacional más útil del sobrepeso y la obesidad, pues la forma de calcularlo no varía en función del sexo ni de la edad en la población adulta. No obstante, debe considerarse como una guía aproximativa, pues puede no corresponder al mismo grado de obesidad en diferentes individuos.

6. Estadio Clínico:

Estadio del cáncer (cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo) que se basa en los resultados de pruebas que se realizan antes de la cirugía. Estas pruebas incluyen exámenes físicos, pruebas de imágenes y análisis de laboratorio (como los análisis de sangre) y biopsias.

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL:

Existen factores asociados al cáncer de mama Her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital Maria Auxiliadora (2016-2019).

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS:

1.La edad está asociada significativamente al cáncer de mama Her2 Positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora (2016-2019).

2.El tamaño del tumor está asociado significativamente al cáncer de mama Her2 Positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora (2016-2019).

3.El Índice de Masa Corporal está asociado significativamente al cáncer de mama Her2 Positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora (2016-2019).

4.El grado histológico del tumor está asociado significativamente al cáncer de mama Her2 Positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora (2016-2019).

5.El estadio clínico del tumor está asociado significativamente al cáncer de mama Her2 Positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora (2016-2019).

3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

Variables independientes:

1. Edad
2. Índice de Masa Corporal
3. Tamaño del tumor
4. Grado histológico del tumor
5. Estadío clínico del tumor

Variable dependiente:

1. Cáncer de mama HER2 positivo

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El diseño de investigación del presente estudio es de tipo observacional, cuantitativo, analítico, retrospectivo y, de tipo casos y controles.

- **Observacional**, por cuanto no existe intervención. Es decir, no se manipularon las variables, sólo se las observó.
- **Cuantitativo**, en razón a que se utilizaron datos recogidos de las historias clínicas y se estudió con métodos estadísticos posibles relaciones entre las variables expresadas numéricamente y estadística inferencial, ya que se utilizó la prueba de chi-cuadrado y OR
- **Analítico**, ya que se estudió y analizó la relación o asociación entre las 2 o más variables del estudio, en este caso la relación entre los factores asociados (edad, índice de masa corporal, tamaño del tumor, grado histológico, estadio clínico) y el cáncer de mama Her2 positivo
- **Retrospectivo**: debido a que se utilizaron datos entre los años de enero del 2016 a diciembre del 2019.
- **Casos y controles**: porque se seleccionaron dos grupos: un grupo llamado control, los cuales no tienen la enfermedad y otro grupo llamado casos en los cuales si presentaron la enfermedad o evento de estudio.

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población

Mujeres atendidas en el departamento de oncología con diagnóstico de neoplasia de mama en el Hospital María Auxiliadora.

Muestra

Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo en el departamento de oncología en el Hospital María Auxiliadora.

Tamaño muestral:

La muestra quedó conformada por 43 mujeres para el grupo caso y 86 para el grupo control. La muestra fue obtenida aplicando la fórmula para casos y controles, se

consideró un nivel de confianza de 95% y una potencia de prueba de 80%. Se mantuvo la relación 1 a 2 entre los grupos, es decir, por cada mujer del grupo caso había dos en el grupo control.

Diseño Casos y Controles	
P_2 : FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN ENTRE LOS CONTROLES	27.40%
OR : ODSS RATIO PREVISTO	3
NIVEL DE CONFIANZA	0.95
PODER ESTADÍSTICO	0.8
r : NÚMERO DE CONTROLES POR CASO	2
NÚMERO DE CASOS EN LA MUESTRA	43
NÚMERO DE CONTROLES EN LA MUESTRA	86
n : TAMAÑO MUESTRA TOTAL	129

Fuente: Díaz P., Fernández P., "Cálculo del tamaño muestral en estudios casos y controles", Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Complejo Hospitalario Juan Canalejo, A Coruña, Cad Aten Primaria

Tipo y técnica de muestreo: Tipo de muestreo probabilístico. Técnica de muestreo aleatorio simple

Unidad de Análisis: Mujer diagnosticada de cáncer de mama HER2 positivo en el Hospital María Auxiliadora entre los años 2016-2019.

Criterios de inclusion:

Grupo caso:

Mujeres con diagnóstico de Cáncer de mama HER2(+) por inmunohistoquímica o FISH atendidas en el Hospital María Auxiliadora.

Grupo control:

Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama no HER2(+) atendidas en el hospital Maria Auxiliadora.

Criterios de exclusión

- Mujeres sin confirmación por inmunohistoquímica o FISH para cáncer de mama HER2positivo
- Historias clínicas que no contemplen todos los datos de interés para la investigación.
- Mujeres gestantes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo.

4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Describir además como se piensa clasificar o analizar las variables (dicotómica, politómica, sub análisis de variables)

(Ver anexo 9)

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Técnicas e instrumento de recolección de datos

La técnica de recolección de datos consistió en la revisión de historias clínicas y la base de datos en los cuales se encuentran los diagnósticos, comorbilidades y esquemas de tratamiento de la quimioterapia de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y demás datos relevantes para el presente trabajo.

Instrumento de recolección de datos:

El instrumento para el acopio de datos fue una ficha de recolección de datos, obtenidos de las historias clínicas de las pacientes, la cuál se elaboró en base a los objetivos de la investigación y la operacionalización de variables.

4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS:

Para la recolección de datos fueron necesarios los siguientes documentos:

- Autorización del Director del Hospital María Auxiliadora para la aprobación de este proyecto.
- Aprobación del proyecto por parte de la Universidad Ricardo Palma.
- Coordinación con la sección de archivo para poder acceder a las historias clínicas.
- Se procedió a la recolección de datos mediante la ficha de recolección.
- Tras la recolección de datos, se creó una base de datos en el programa estadístico SPSS v.23 en español y en ella se ingresaron los datos de cada ficha recolectada.

4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

Procesamiento

Los datos fueron procesados en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 23, una vez ingresado los datos se realizó el control de calidad de la base de datos mediante la depuración, consistencia y otras técnicas que permiten corregir errores de digitación, así como no tener datos erróneos ni faltantes.

Análisis descriptivo

Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar) y las variables cualitativas se analizaron mediante frecuencias absolutas y relativas.

Análisis inferencial

Para determinar los factores asociados a cáncer de mama HER2 positivo primero se utilizó la prueba estadística Chi Cuadrado para determinar asociación entre variables; luego, para las variables que resultaron significativamente asociadas a cáncer de mama HER2 positivo se analizó el Odds Ratio (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Se considerará un nivel de significancia estadística de 5%, es decir a un valor $p < 0.05$ se consideró significativo.

Presentación de resultados

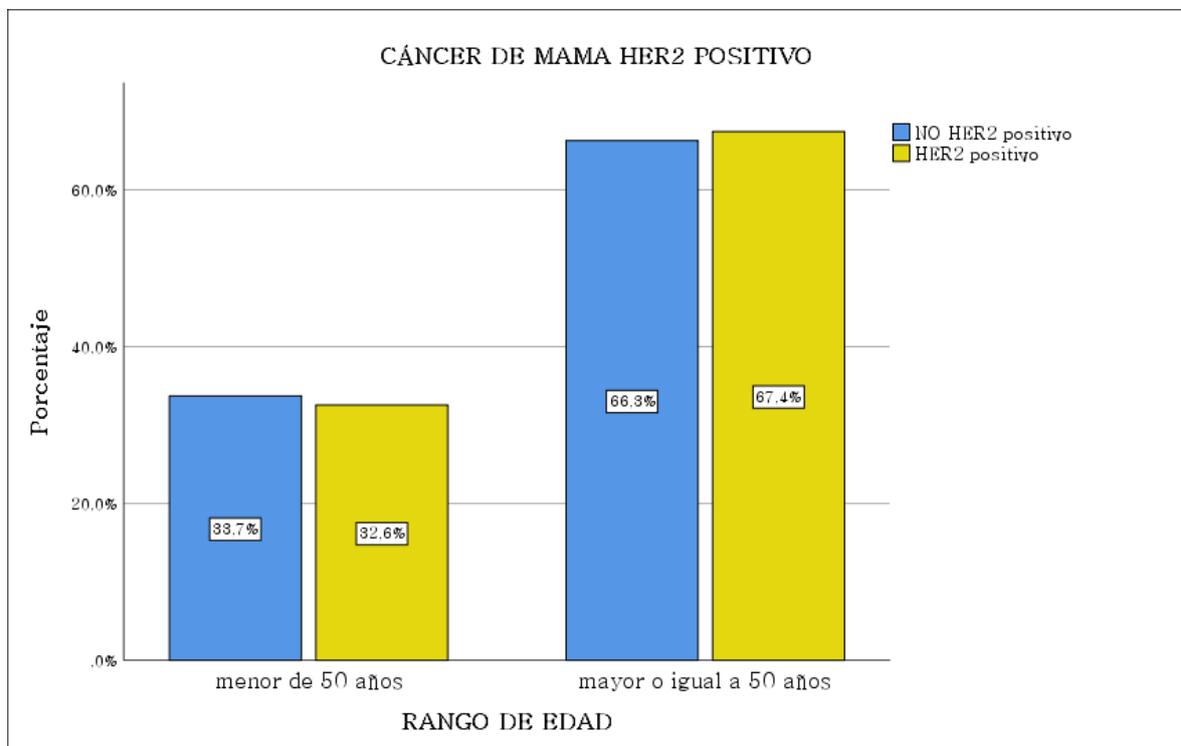
Se construyeron tablas y gráficos estadísticos en la herramienta Microsoft Excel 2013. Se utilizaron tablas simples y de doble entrada, y gráficos de barras y circular.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 RESULTADOS:

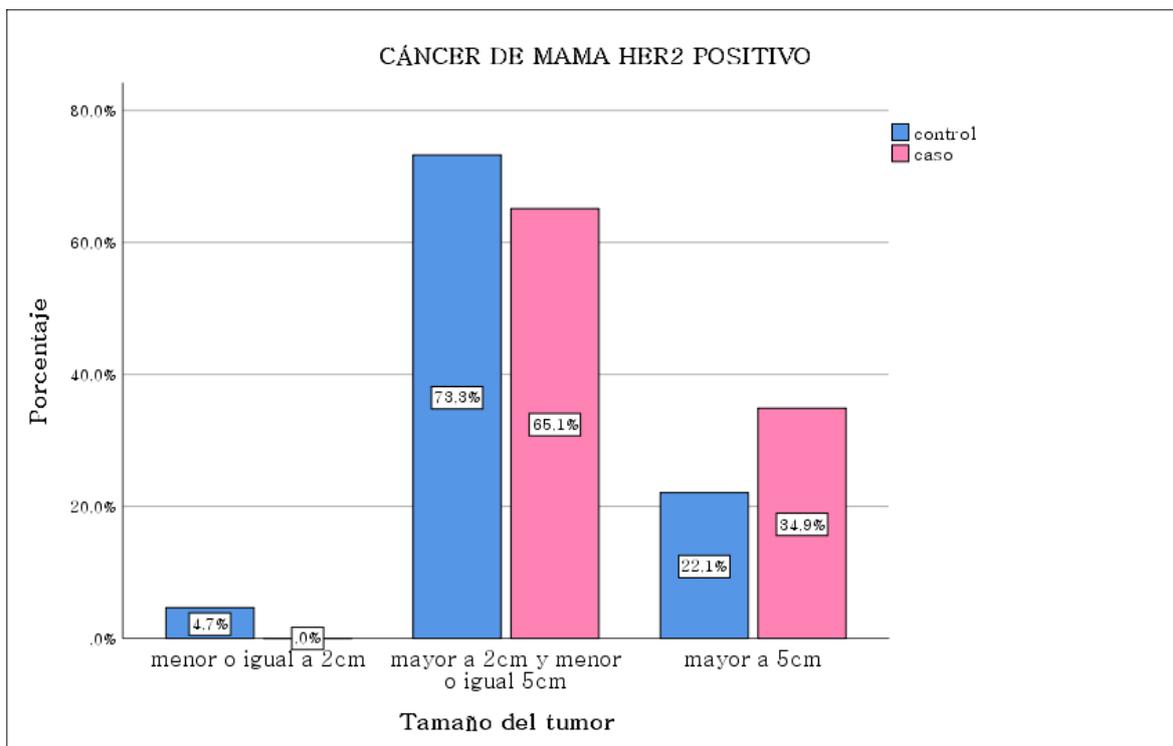
Para el presente estudio se contó con 129 mujeres con cáncer de mama atendidas en el hospital María Auxiliadora en el periodo 2016-2019, distribuido en dos grupos, 43 de estas mujeres con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo y 86 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama no HER2 positivo.

Gráfico 1. Edad como factor asociado a cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora (2016-2019)



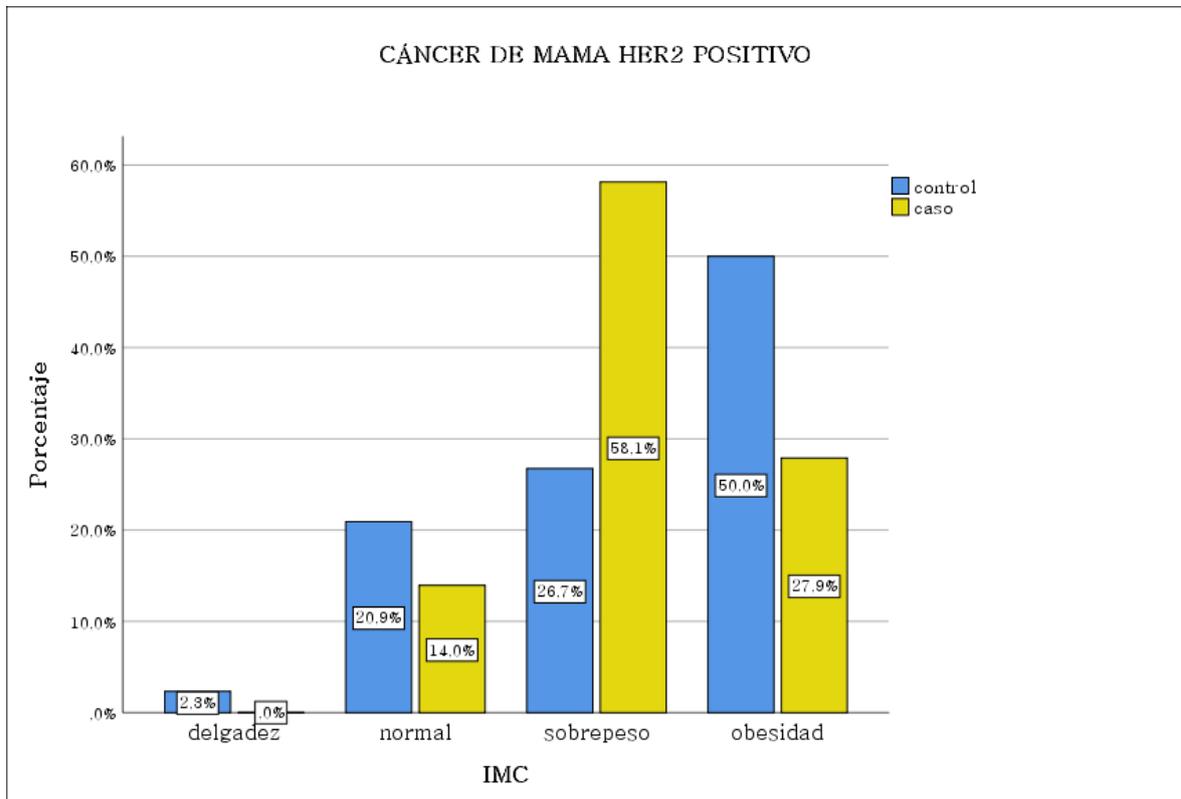
El gráfico 1 muestra que el 67.4% de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo presentaban una edad mayor o igual a 50 años, mientras que el 32.6% presentaban una edad menor a 50 años. En cambio, en el grupo control de las mujeres con cáncer de mama no HER2 positivo el 66.3 % presentaban una edad mayor o igual a 50 años, mientras que el 33.7% la edad era menor a 50 años.

Gráfico 2. Tamaño del tumor como factor asociado a cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora (2016-2019)



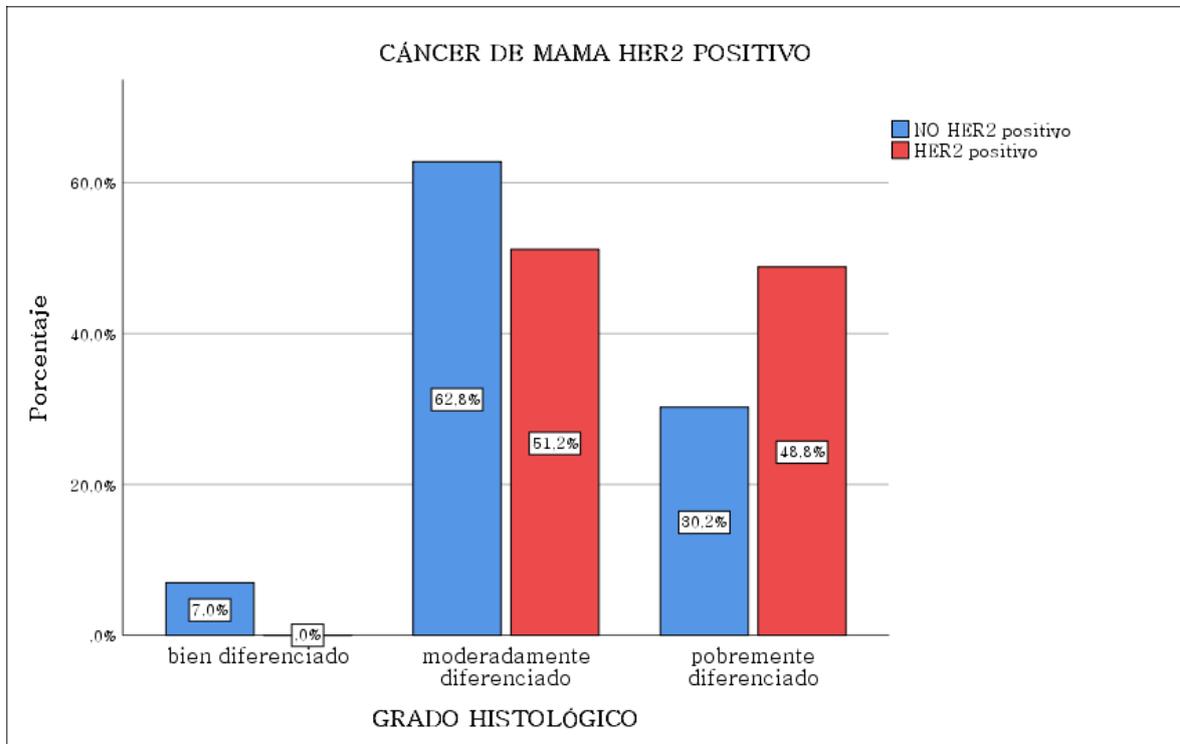
Del gráfico 2 se observa que el 65.1% de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo presentaban un tamaño tumoral mayor a 2cm y menor o igual a 5cm, mientras que el 34.9% presentaba un tamaño tumoral mayor a 5cm. Por otro lado, en el grupo control de las mujeres con cáncer de mama no HER2 positivo el 73.3 % presentaba un tamaño tumoral mayor a 2cm y menor o igual a 5cm, mientras que el 22.1% presentaba un tamaño tumoral mayor a 5cm y el 4.7% presentaba un tamaño tumoral menor o igual a 2cm.

Gráfico 3. Índice de Masa Corporal como factor asociado a cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora (2016-2019)



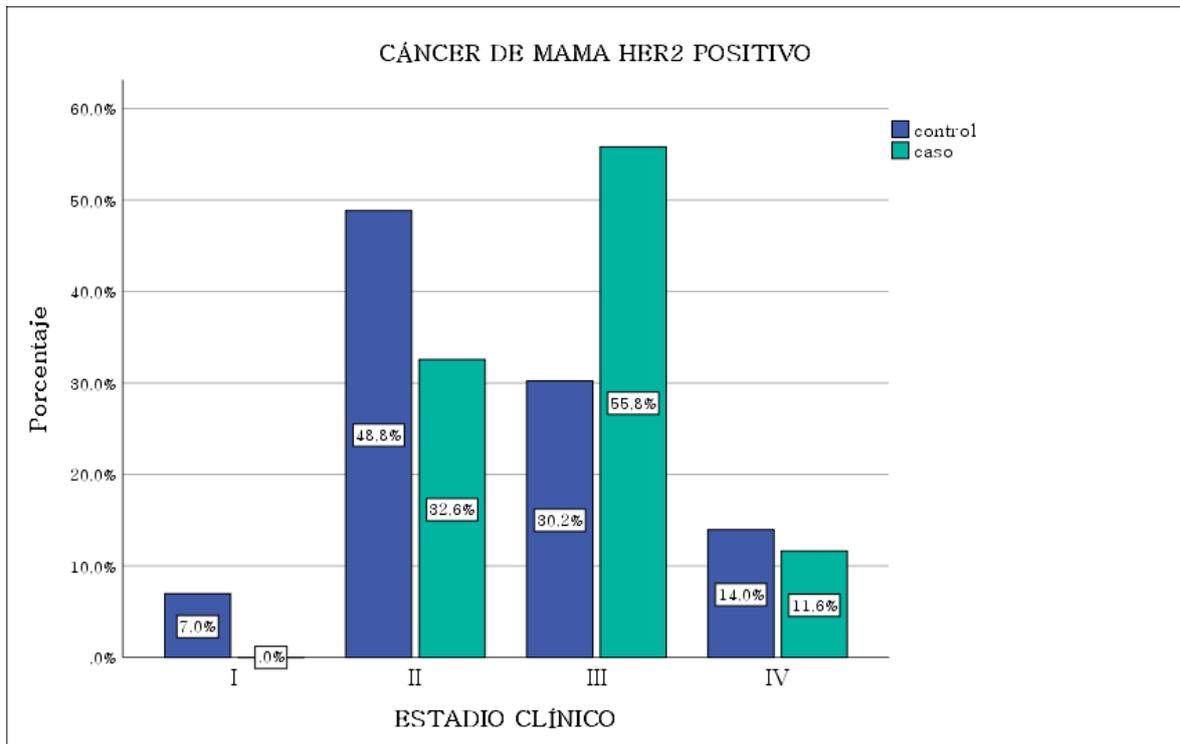
Según el gráfico 3 el 58.1% de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo presentaban sobrepeso, un 27.9% presentaban obesidad y un 14.0% presentaban peso normal. Por otro lado en el grupo control de las mujeres con cáncer de mama no HER2 positivo el 50.0% presentaban obesidad, un 26.7% presentaban sobrepeso, 20.9% presentaban peso normal y un 2.3% presentaban delgadez.

Gráfico 4. Grado histológico del tumor como factor asociado a cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora (2016-2019)



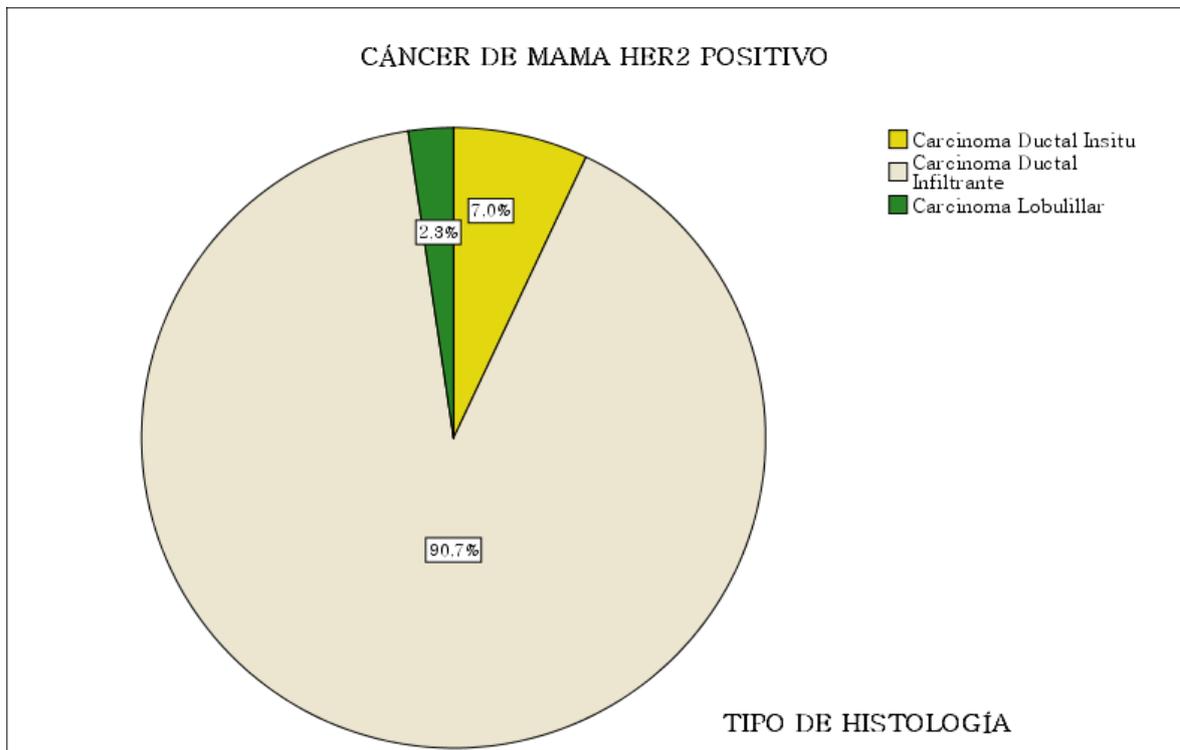
El gráfico 4 muestra que el 51.2% de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo presentaba un grado histológico moderadamente diferenciado, mientras que un 48.8% presentaba un grado histológico pobremente diferenciado. En cambio, en el grupo control, el 62.8 % presentaba un grado histológico moderadamente diferenciado, el 30.2% presentaba un grado histológico pobremente diferenciado y un 7.0% presentaba un grado histológico bien diferenciado.

Gráfico 5. Estadio clínico del tumor como factor asociado a cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora (2016-2019)



El gráfico 5 muestra que el 55.8% de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo presentaban estadio clínico III, mientras que un 32.6% presentaban estadio clínico II y 11.6% presentaban estadio clínico IV. Por otro lado, en el grupo control el 48.8% presentaban estadio clínico II, un 30.2% presentaban estadio clínico III, un 14.0% presentaban estadio clínico IV y un 7.0% presentaban estadio clínico I.

Gráfico 6. Prevalencia del tipo histológico de cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora (2016-2019)



En el gráfico 6 se puede observar que del total de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo, 90.7% presentaba carcinoma ductal infiltrante, 7.0 % carcinoma ductal insitu y 2.3% carcinoma lobulillar.

Tabla 1. Características clínico patológicas del cáncer de mama Her2 positivo y no Her2 positivo en las pacientes atendidas del Hospital María Auxiliadora (2016-2019)

		HER2 Y NO HER 2					
		NO HER2 positivo		HER2 positivo		Total	
		N	%	N	%	N	%
EDAD							
Edad promedio/Desv.Desviación		54.10/11.90		55.14/12.29		54.45/11.99	
TIPO DE HISTOLOGIA	Carcinoma ductal insitu	7	8.1%	3	7.0%	10	7.8%
	Carcinoma ductal infiltrante	70	81.4%	39	90.7%	109	84.5%
	Carcinoma Lobulillar	9	10.5%	1	2.3%	10	7.8%
	Total	86	100.0%	43	100.0%	129	100.0%
localización	mama derecha	36	41.9%	23	53.5%	59	45.7%
	mama izquierda	47	54.7%	19	44.2%	66	51.2%
	bilateral	3	3.5%	1	2.3%	4	3.1%
	Total	86	100.0%	43	100.0%	129	100.0%
Antecedentes familiares con cáncer	no	70	81.4%	32	74.4%	102	79.1%
	si	16	18.6%	11	25.6%	27	20.9%
	Total	86	100.0%	43	100.0%	129	100.0%
ki67%	menor a 14%	26	30.2%	2	4.7%	28	21.7%
	mayor a 14%	60	69.8%	41	95.3%	101	78.3%
	Total	86	100.0%	43	100.0%	129	100.0%
INFILTRACIÓN LINFOVASCULAR	NO	47	54.7%	22	51.2%	69	53.5%
	SI	39	45.3%	21	48.8%	60	46.5%
	Total	86	100.0%	43	100.0%	129	100.0%
INFILTRACION PERINEURAL	NO	64	74.4%	35	81.4%	99	76.7%
	SI	22	25.6%	8	18.6%	30	23.3%
	Total	86	100.0%	43	100.0%	129	100.0%
TTO CON QT	SI	69	80.2%	42	97.7%	111	86.0%
	NO	17	19.8%	1	2.3%	18	14.0%
	Total	86	100.0%	43	100.0%	129	100.0%
TTO CON RADIOTERAPIA	SI	61	70.9%	36	83.7%	97	75.2%
	NO	25	29.1%	7	16.3%	32	24.8%
	Total	86	100.0%	43	100.0%	129	100.0%
TTO QUIRÚRGICO (MRM)	SI	50	58.1%	37	86.0%	87	67.4%
	NO	36	41.9%	6	14.0%	42	32.6%
	Total	86	100.0%	43	100.0%	129	100.0%

ganglios afectados	NO	34	39.5%	21	48.8%	55	42.6%
	SI	52	60.5%	22	51.2%	74	57.4%
	Total	86	100.0 %	43	100.0 %	129	100.0 %
Grado Histológico	bien diferenciado	6	7.0%	0	0.0%	6	4.7%
	moderadamente diferenciado	54	62.8%	22	51.2%	76	58.9%
	pobremente diferenciado	26	30.2%	21	48.8%	47	36.4%
	Total	86	100.0 %	43	100.0 %	129	100.0 %

En la tabla 1 se observa que la edad promedio de la población de estudio fue 54.4 años. En el grupo de pacientes con cáncer de mama Her2 positivo el promedio de edad fue 55.1 años, similar al grupo de pacientes con cáncer de mama no Her2 positivo, las cuales tuvieron una edad promedio de 54.1 años. Respecto al tipo de histología predominó el carcinoma ductal infiltrante en ambos grupos; 90.7% para las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo y 81.4% para las pacientes con cáncer de mama no Her2 positivo. En cuanto a la localización 53.5% de pacientes con cáncer de mama Her2 positivo se ubicó el tumor en la mama derecha; en cambio en las pacientes con cáncer de mama no Her2 positivo 54.7% se localizó el tumor en la mama izquierda. En cuanto a los antecedentes familiares elevada cantidad en ambos grupos negaron haber tenido antecedente familiar con cáncer 81.4% para las pacientes con cáncer de mama no Her2 positivo y 74.4% para las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo. Respecto al marcador de proliferación celular un 95.7% de pacientes con cáncer de mama Her2 positivo tenían Ki67 mayor a 14%; así mismo en el grupo de las pacientes con cáncer de mama no Her2 positivo un 69.8% tuvieron un Ki67 mayor a 14%.

Resultados Analíticos:

Tabla 2. Relación de la edad con cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora (2016-2019)

EDAD	Cáncer de mama HER2 positivo		OR**	IC al 95%		P*
	SI	NO		Inferior	Superior	
menor de 50 años	14 (32.6%)	29 (33.7%)	1.054	0.484	2.297	0.895
mayor o igual a 50 años	29 (67.4%)	57 (66.3%)				
Total	43(100.0%)	86(100.0%)				

(*) Prueba Chi Cuadrado// (**) Odds Ratio

En la tabla 2 se observa que el 67.4% de las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo tienen edad mayor o igual a 50 años y las pacientes con cáncer de mama no HER2 positivo presentan este rango de edad en un 66.3%. Según los resultados obtenidos la edad mayor o igual a 50 años no está significativamente asociado a cáncer de mama HER2 positivo (OR: 1.054; IC95%= 0.484-2.297: p= 0.340)

Tabla 3. Relación del Índice de masa corporal a cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora (2016-2019)

IMC	Cáncer de mama HER2 positivo		OR**	IC al 95%		P*
	SI	NO		Inferior	Superior	
elevado (sobrepeso/obesidad)	37 (86.0%)	66 (76.7%)	1.869	0.689	5.065	0.214
normal	6 (14.0%)	20 (23.3%)				
Total	43 (100.0%)	86 (100.0%)				

(*) Prueba Chi Cuadrado// (**) Odds Ratio

En la tabla 3 se observa que el 86.0% de las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo presentan sobrepeso/ obesidad y en el grupo de las pacientes con cáncer de mama no Her2 positivo un 76.7% presentan sobrepeso/obesidad. En los resultados obtenidos (OR:1.869; IC95%= 0.689-5.065: p=0.214) se evidencia que no hay relación

estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal y el cáncer de mama HER2 positivo.

Tabla 4. Relación del tamaño tumoral y cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora (2016-2019)

Tamaño del tumor	Cáncer de mama HER2 positivo		OR**	IC al 95%		P*
	SI	NO		Inferior	Superior	
menor a 5cm	28(65.1%)	67 (77.9%)	1.889	0.842	4.238	0.120
mayor a 5cm	15 (34.9%)	19 (22.1%)				
Total	43 (100.0%)	86 (100.0%)				

(*) Prueba Chi Cuadrado// (**) Odds Ratio

En la tabla 4 se aprecia que solo un 34.9% de las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo presentaban un tamaño tumoral mayor a 5cm mientras que las pacientes con cáncer de mama no Her2 positivo presentaban este tamaño tumoral en un 22.1%; por lo tanto, la relación entre el tamaño tumoral y el cáncer de mama Her2 positivo no es estadísticamente significativa (OR: 1.889; IC 95%=0.842-4.238; p=0.120)

Tabla 5. Relación del grado histológico con el cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora (2016-2019)

Grado Histológico	Cáncer de mama HER2 positivo		OR**	IC al 95%		P*
	SI	NO		Inferior	Superior	
no pobremente diferenciado	0(0.0%)	6(7.0%)	1.538	1.351	1.750	0.076
pobremente diferenciado	43(100.0%)	80(93.0%)				
Total	43(100.0%)	86(100.0%)				

(*) Prueba Chi Cuadrado// (**) Odds Ratio

En la tabla 5 se puede observar que todas las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo presentaban grado histológico pobremente diferenciado. Así mismo en el grupo control un 93.0% presentaban grado histológico pobremente diferenciado. La relación entre el grado histológico y el cáncer de mama Her2 positivo no es estadísticamente significativa (OR: 1.538; IC95%= 1.351-1.750; p= 0.076)

Tabla 6. Relación del estadio clínico y el cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora (2016-2019)

Estadio Clínico	Cáncer de mama Her2 positivo		OR**	IC95%		P*
	SI	NO		Inferior	Superior	
no metastásico (I, II, III)	38(88.4%)	74(86.0%)	0.811	0.266	2.472	0.713
metastásico (IV)	5(11.6%)	12 (14.0%)				
Total	43(100.0%)	86 (100.0%)				

(*) Prueba Chi Cuadrado// (**) Odds Ratio

La tabla 6 nos muestra que un 86.0% de las pacientes con cáncer de mama no Her2 positivo presentaban estadio no metastásico. En cambio, las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo presentaban este estadio en un 88.0%. La relación entre el estadio clínico y el cáncer de mama Her2 positivo no es estadísticamente significativo (OR:0.811; IC95%=0.266-2.472; p=0,713)

Tabla 7. Factores asociados a cáncer de mama Her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora (2016-2019)

Factores asociados a cáncer de mama Her2 positivo: modelo multivariado			
Variable	OR ajustada	IC95%	Valor p
Rango de edad (menor de 50 años, mayor o igual a 50 años)	0.821	0.360-1.871	0.639
IMC (normal, elevado)	0.427	0.146-1.244	0.119
Tamaño del tumor (menor de 5cm, mayor de 5cm)	0.487	0.208-1.139	0.097
Estadio Clínico (no metastásico, metastásico)	1.218	0.391-3.798	0.734

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; IMC: índice de masa corporal

Según el análisis multivariado ninguna variable tiene relación estadísticamente significativa con cáncer de mama Her2 positivo.

5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Según literatura estudiada el cáncer de mama Her2 positivo afecta más a mujeres jóvenes⁽²²⁾; en el presente estudio la edad promedio de las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo fue de 55.14 años, semejante a la población estudiada por Duvergel C. et al.⁽⁶⁾, en pacientes con edad promedio de 55.1 años realizado en Cuba en el año 2019. Otro estudio realizado en el año 2015 en Costa Rica por Quirós J. et al.⁽⁷⁾ señaló una edad media de 46.9 años. Así mismo en el estudio de Tao Quin et al.⁽⁹⁾ realizado en el sur de China evidenció una edad media de 46 años. Aparicio Serna⁽¹³⁾ en el año 2016, en su estudio también obtuvo de resultado una media de edad menor a 50 años, es decir 48 años. En el estudio realizado por Carlos S Vallejos. et al.⁽²³⁾ se encontró una edad media de 49.4 años en las mujeres con cáncer de mama HER2 positivo. Y por último Miluska Castillo⁽¹²⁾ en el año 2016 indicó en uno de sus resultados que una edad más joven (46 años) se asocio a tumores Her-2 enriquecido. Los resultados encontrados en el presente estudio respecto a la edad señalan que no hay una asociación estadísticamente significativa entre la edad y el cáncer de mama Her2 positivo (OR: 1.054; IC95%= 0.484-2.297; p= 0.340) contrario al estudio realizado por Meléndez Rosa et al.⁽¹⁰⁾ en el año 2017, donde obtuvo de resultado una asociación estadísticamente significativa entre la edad mayor o igual a 50 años y el cáncer de mama Her2 positivo (x2 test; p=0.017) puede ser debido al tamaño de muestra ya que incluyó a 117 mujeres y en el presente estudio hay menos tamaño de muestra.

En lo referente al índice de masa corporal sabemos que el IMC elevado influye como un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama⁽²⁴⁾, al estudiar la asociación de esta variable con cáncer de mama Her2 positivo se obtuvo que un 86.0% de pacientes presentaban un índice de masa corporal elevado (sobrepeso/obesidad). Un estudio realizado por Chunga Patiño Blanca Lucia⁽¹¹⁾ en el año 2020 encontró que solo un 54% de pacientes presentaban sobrepeso/obesidad. Según bibliografía estudiada hay más estudios que relacionan índice de masa corporal con subtipos de tumor receptores hormonales positivos y no con receptores hormonales negativos como lo es cáncer de mama HER2 positivo. Los resultados obtenidos en este estudio señalan que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal elevado y el cáncer de mama Her2 positivo (OR:1.869; IC95%= 0.689-5.065; p=0.214)

En lo referente al tamaño del tumor diferentes estudios asocian al cáncer de mama Her2 positivo con tumores mayores a 2cm o en promedio superiores a 3 cm. En el presente estudio se encontró que un 65.1% de las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo presentaban un tamaño tumoral mayor a 2cm y menor o igual 5cm. Así mismo en el estudio realizado por Gonzalo Arturo Medina Bueno⁽²⁵⁾ se encontró que un 60.9% de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo presentaban tamaño tumoral mayor a 2cm y menor a 5cm. Otro estudio realizado por Meléndez Rosa et al.⁽¹⁰⁾ en el año 2017 obtuvo un 86% de pacientes con tamaño tumoral mayor o igual a 2cm. Un estudio realizado por Quirós José et al.⁽⁷⁾ en el año 2015, concluye que existe una asociación entre el cáncer de mama Her2 positivo y un mayor tamaño tumoral. Según los resultados obtenidos en este trabajo no existe asociación estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral y el cáncer mama Her2 positivo (OR: 1.889; IC 95%=0.842-4.238; p=0.120). Igualmente no se encontró relación estadísticamente significativa entre esta variable y el cáncer de mama Her2 positivo(p= 0,844) en el estudio realizado por Aparicio Cerna Yanira⁽¹³⁾ en el año 2016.

En cuanto al grado histológico se utilizó la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson, dicha clasificación se caracteriza por evaluar la formación tubular, grado nuclear y rango mitótico; la divide en bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado. En el presente estudio se encontró que un 48.8% de pacientes tenían grado histológico pobremente diferenciado. En otro estudio realizado por Meléndez Rosa et al.⁽¹⁰⁾ en el año 2017 halló grado histológico pobremente diferenciado en un 66% de pacientes, evidenció relación estadísticamente significativa entre el grado histológico y el cáncer de mama Her2 positivo(x2test; p=0.0.17). Así mismo en el estudio realizado por Duverguel C. et al.⁽⁶⁾ en el año 2019 encontró que un 81.7% de pacientes con cáncer de mama Her2 positivo tenían grado histológico III. Otro estudio realizado por Aparicio Cerna Yanira⁽¹³⁾ en el año 2016 evidenció relación estadísticamente significativa entre el grado histológico y el cáncer de mama Her2 positivo. (p=0.05). También en el estudio realizado por Quirós José et al.⁽⁷⁾ en el año 2015 concluyó diciendo que existe asociación entre el grado histológico y el cáncer de mama Her2 positivo. En el presente estudio no se encontró relación estadísticamente significativa (OR: 1.538; IC:95%=1.351-1.750; p=0.076), debido al pequeño tamaño de muestra.

En lo referente al estadio clínico; en el estudio realizado por Chunga Patiño Blanca⁽¹¹⁾ en el año 2020 encontró que un 62% de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo cursaban con estadio clínico II (estadio no metastásico). Así mismo en el estudio realizado por Aparicio Cerna Yanira⁽¹³⁾ en el año 2016 mostró diferencia significativa en la presencia de metástasis, ya que evidenció que un 94.12% no presentó metástasis($p=0.00$), es decir pertenecían a los estadios I, II, III; en el presente trabajo un 88.4% pertenecían a los estadios I,II y III (estadios no metastásicos), un 11.6% pertenecían al estadio IV. Otro estudio realizado por Carlos S Vallejos.et al.⁽²³⁾ obtuvo un 42.3% de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio clínico III y un 9.7% en estadio clínico IV; asemejándose al presente estudio ya que se obtuvo un 55.8% en estadio III y un 11.6% en estadio IV. Según el análisis multivariado no existe asociación estadísticamente significativa entre el estadio clínico y el cáncer de mama Her2 positivo (Exp(B):1.218; IC95%=0.391-3.798; $p=0.734$), existió pequeño tamaño de muestra en el presente estudio.

Una de las limitaciones de este trabajo fue el tamaño de muestra ya que como se menciona párrafos anteriores se contó con solo 43 casos HER2 positivo, adicionar también que el presente estudio es retrospectivo; estudios futuros deben contemplar mayor número de pacientes en estudios prospectivos.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

CONCLUSIONES

1. En el presente estudio se encontró que la edad no está asociada significativamente al cáncer de mama Her2 positivo.
2. El tamaño del tumor no está asociado significativamente al cáncer de mama Her2 positivo.
3. El Índice de masa corporal no está asociado significativamente al cáncer de mama Her2 positivo
4. El grado histológico no está asociado significativamente al cáncer de mama Her2 positivo.
5. El estadio clínico no está asociado significativamente al cáncer de mama Her2 positivo.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar estudios bajo la metodología de casos y controles en poblaciones de mayor número de mujeres, para optimizar resultados de aquellos factores que resultaron no significativos en este estudio.
2. Hacer énfasis en el registro de datos de las historias clínicas de los pacientes, para ayudar a una mejor investigación científica.
3. Se recomienda más estudios relacionando índice de masa corporal con cáncer de mama Her2 positivo, ya que como se evidencia no hay mucha bibliografía respecto a la asociación de esta variable con cáncer de mama HER2 positivo en nuestro medio.
4. Se recomienda analizar datos de la consulta externa vinculada a la identificación de factores que estén relacionados con la neoplasia de mama HER2 positivo y promover otros estudios de investigación en el Perú sobre factores asociados a la neoplasia de mama HER2 positivo.

5. Se recomienda nuevos estudios relacionados a los estadios clínicos avanzados y promover estilos de vida saludables para prevenir cáncer de mama HER2 positivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pronóstico del Cáncer de Mama: Mortalidad y Esperanza de vida [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/evolucion-cancer-mama>
2. OMS | Cáncer de mama: prevención y control [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>
3. Tasas de supervivencia del cáncer de seno [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/tasas-de-supervivencia-del-cancer-de-seno.html>
4. » Datos epidemiológicos Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>
5. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *The Lancet*. marzo de 2017;389(10074):1134-50.
6. Duvergel Calderín D, de Armas Fernández MC, Salvent Tames A, Olivera Fonseca EM, Romero Viamonte K. Caracterización histopatológica del cáncer de mama infiltrante HER2 positivo en el Hospital Hermanos Ameijeiras. *Rev Cuba Obstet Ginecol* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 16 de octubre de 2020];45(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-600X2019000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Quirós-Alpízar JL, Arce-Jiménez I, Torrealba-Acosta G, Jiménez-Montero E, Barrientos-Cordero R. Detección del receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2/neu): inmunohistoquímica en carcinomas de mama. *Acta Médica Costarric*. marzo de 2015;57(1):23-8.
8. Sánchez C, Domínguez F, Galindo H, Camus M, Oddó D, Villarroel A, et al. Características clínicas y pronóstico de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo avanzado, en la era antes y después de terapias anti-HER2. *Rev Médica Chile*. diciembre de 2018;146(10):1095-101.
9. Qin T, Yuan Z-Y, Peng R-J, Bai B, Zeng Y-D, Shi Y-X, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors for HER2-positive patients with metastatic breast cancer in southern China. *Arch Med Sci AMS*. 19 de junio de 2015;11(3):544.
10. Meléndez Guevara RA, Asencio Aguedo AY. Factores clinicopatológicos asociados a la amplificación del genHER2/neu en pacientes con cáncer de mama HER2 2+. *An Fac Med*. octubre de 2017;78(4):381-5.
11. Lucia CPB, Jorge AC. TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO. :51.
12. Castillo García M. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima - Perú) 2014. Repos Tesis - UNMSM [Internet]. 2016 [citado 16 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/6912>

13. Aparicio Cerna Y. Perfil Epidemiológico de cáncer de mama HER-2 positivo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015. Univ Ricardo Palma [Internet]. 2016 [citado 16 de octubre de 2020]; Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/492>
14. Saavedra B, Melissa M. Factores asociados a cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas del Hospital Nacional Dos De Mayo 2016-2017. Univ Ricardo Palma [Internet]. 2018 [citado 16 de octubre de 2020]; Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1205>
15. Cæsar Millånium. Mama, anatomía y embriología [Internet]. Salud y medicina presentado en; 23:06:59 UTC [citado 17 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/HEREKOMESTHESONNE/mama-anatoma-y-embriologa>
16. Anatomia mamaria - MAMOGRAFIA tecnica y lectura - Lic. Alejandra Galvez- [Internet]. [citado 17 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/mamografiarx/anatomia-mamaria>
17. INFOCáncer [Internet]. INFOCáncer. [citado 17 de octubre de 2020]. Disponible en: http://www.infocancer.org.mx/images/logo_infocancer_reg_mexico.png
18. Signos y síntomas del cáncer de seno [Internet]. [citado 17 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/signos-y-sintomas-del-cancer-de-seno.html>
19. Subtipos moleculares del Cancer de Mama [Internet]. cirugiasdelamama. 2018 [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cirugiasdelamama.com/post/2018/01/18/subtipos-moleculares-del-cancer-de-mama>
20. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. Mol Biol Int [Internet]. 2014 [citado 16 de octubre de 2020];2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170925/>
21. Estado del HER2 [Internet]. Breastcancer.org. 2019 [citado 17 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/her2>
22. HER2 Breast Cancer: What Is It, Treatment, and More [Internet]. [citado 6 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/breast-cancer/her2-positive-survival-rates-statistics#what-it-is>
23. Carlos S Vallejos, Henry L Gómez, Wilder R Cruz, Joseph A Pinto, Richard R Dyer, Raúl Velarde, Juan F Suazo, Silvia P Neciosup, Mauricio León, Miguel A de la Cruz, Carlos E Vigil. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database - PubMed [Internet]. [citado 28 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20705562/>
24. Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2>

25. Bueno M, Arturo G. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. julio de 2017;34(3):472-7.

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis "FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2016-2019", que presenta la SRTA ALEJANDRA MARTINEZ SOLORZANO, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Firma



Huella digital

Dr. José Manuel Vela Ruiz
ASESOR DE LA TESIS

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 20 de Octubre de 2020

ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel

Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos
Formamos seres para una cultura de paz

Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por el presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis de la estudiante de Medicina Humana, Srta. Alejandra Martínez Solórzano de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

Firma



Huella digital

(José Manuel Vela Ruiz)

Lima, 20 de Octubre del 2020

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARIA ACADÉMICA



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDUCD

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N°1833-2020-FMH-D

Lima, 03 de octubre de 2020

Señorita
ALEJANDRA MARTÍNEZ SOLÓRZANO
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis **"FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARIA AUXILIADORA DURANTE EL PERIODO ENERO 2016 A DICIEMBRE 2019"** presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 29 de octubre de 2020.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



Dr. Hilda Jurupe Chico.
Secretaria Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco | Central: 708-0000
Apartado postal 1801, Lima 33 - Perú | Anexo: 8010
Email: dec.medicina@urp.pe - www.urp.edu.pe/medicina | Telefax: 708-0106

ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACIÓN DEL COMITE DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

PROVEIDO DE INVESTIGACIÓN

LOS QUE SUSCRIBEN:

Dr. Carlos Pérez Ramos
Jefe del Departamento de Oncología

Dr. Miguel Sotelo Lezama
Jefe del Servicio de Oncología Médica

Dejan constancia que las alumnas:

ALEJANDRA MARTÍNEZ SOLÓRZANO

Quienes ha presentado su trabajo de investigación:

"FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2016-2019", que presenta la Señorita con base de datos propias del Departamento de oncología del Hospital María Auxiliadora manteniendo los criterios de ética sobre los pacientes, autorizado para su ejecución en nuestra institución, no teniendo valor alguno en contra del Estado


MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA
M. CARLOS ANTONIO PÉREZ RAMOS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA
C.O.P. N° 111111 - RNE N° 5104


DR. MIGUEL J. SOTELO LEZAMA
ONCÓLOGO MÉDICO
CMP N° 050167 - RNE N° 037849

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director/asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2016-2019", que presenta la Señorita ALEJANDRA MARTÍNEZ SOLÓRZANO para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

Dr. JHONY A. DE LA CRUZ VARGAS
PRESIDENTE

Dr. BRADY BELTRÁN GARATE
MIEMBRO

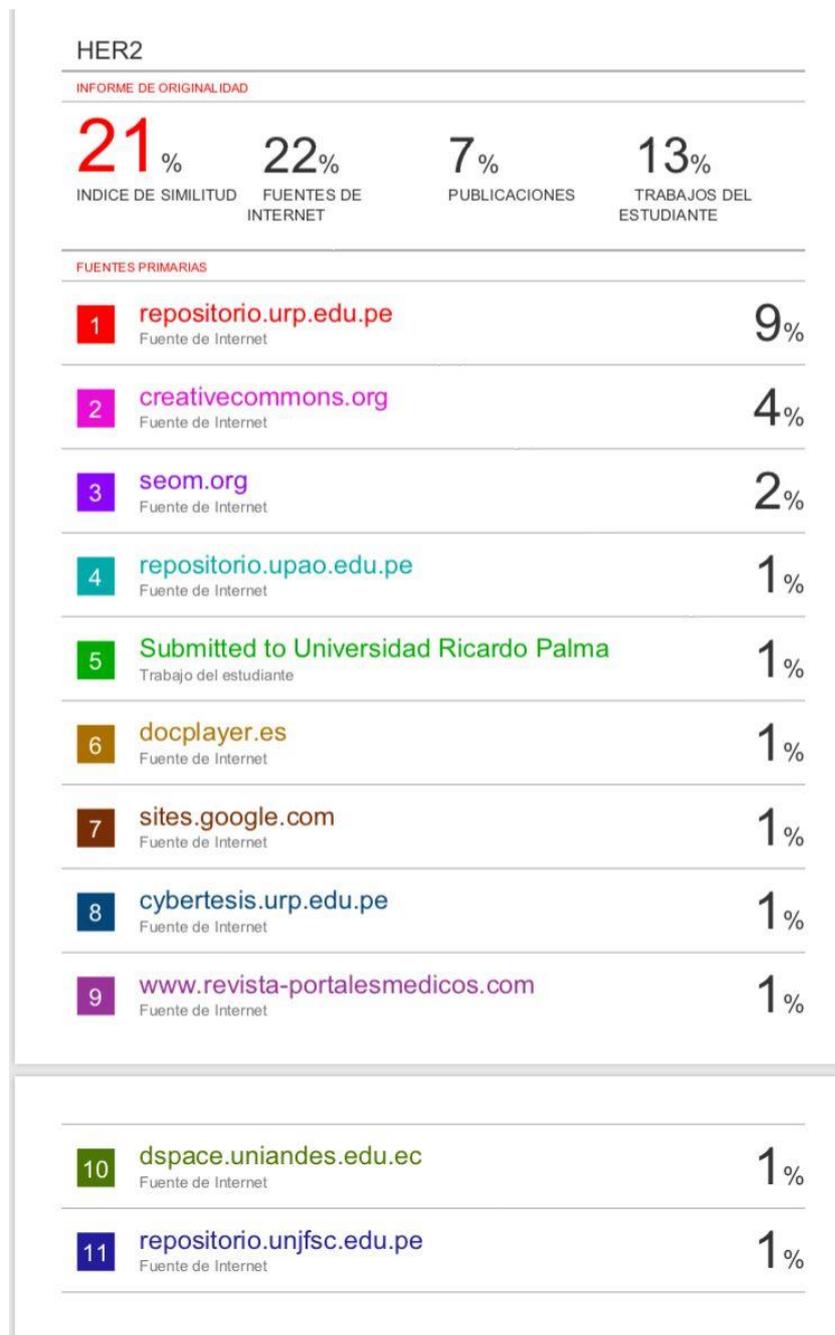
Mg. CARLOS ALBERTO FLORES RAGAS
MIEMBRO

Director de TESIS

JOSE MANUEL VELA RUIZ, MD

Lima, 28 de abril 2021

ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITING



ANEXO7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS MODALIDAD VIRTUAL

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la Srta.

ALEJANDRA MARTINEZ SOLORZANO

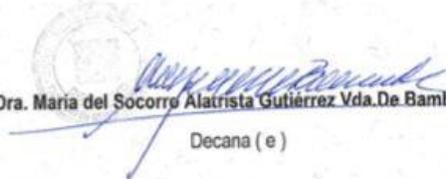
Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2020 y enero 2021, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

**FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS
PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARIA AUXILIADORA DURANTE EL
PERIODO ENERO 2016 A DICIEMBRE 2019**

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Titulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 12 de enero de 2021


Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director del Curso Taller


Dra. Maria del Socorro Alarista Gutierrez Vda. De Bambarén
Decana (e)

ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño del estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARIA AUXILIADORA DURANTE EL PERIODO ENERO 2016 A DICIEMBRE 2019	¿Cuáles son los factores asociados al cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora en el periodo de Enero del 2016 a diciembre del 2019?	<p>Objetivo General: Determinar los factores asociados al cáncer de mama her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora, enero del 2016 a diciembre 2019, Lima, Perú.</p> <p>Objetivos Específicos: Analizar la relación que existe entre la edad y el cáncer de mama Her2 Positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora. Determinar la relación que existe entre el tamaño del tumor y el cáncer de mama Her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora. Analizar la relación que existe entre el Índice de Masa Corporal y el</p>	<p>Hipotesis General: Existen factores asociados al cáncer de mama Her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora, enero del 2016 a diciembre del 2019, Lima, Perú.</p> <p>Hipótesis Específicas: La edad está asociada significativamente al cáncer de mama Her2 Positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora. El tamaño del tumor está asociado significativamente al cáncer de mama Her2 Positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora. El Índice de Masa Corporal está asociado significativamente al cáncer de mama Her2 Positivo en las</p>	El tipo de estudio es observacional, analítico, retrospectivo, cuantitativo, y de casos y controles	<p>POBLACIÓN: Pacientes atendidas en el departamento de oncología con diagnóstico de cáncer mama en el Hospital María Auxiliadora.</p> <p>MUESTRA: Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo en el departamento de oncología en el Hospital María Auxiliadora.</p> <p>PROCESAMIENTO DE DATOS: Los datos fueron procesados en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 23, una vez ingresado los datos se realizó el control de calidad de la base de datos mediante la depuración, consistencia y otras técnicas que permiten corregir errores de digitación, así como no tener datos erróneos ni faltantes. Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar) y las variables cualitativas se analizaron mediante frecuencias absolutas y relativas. Para determinar los factores asociados a cáncer de mama HER2 + primero se utilizó la prueba estadística Chi</p>	La técnica de recolección de datos consistió en la revisión de historias clínicas y la base de datos en los cuales se encuentran los diagnósticos, comorbilidades y esquemas de tratamiento de la quimioterapia de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y demás datos relevantes para la presente investigación.

		<p>cáncer de mama Her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora. Determinar la relación que existe entre el grado histológico del tumor y el cáncer de mama Her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora.</p> <p>Analizar la relación que existe entre el estadio clínico del tumor y el cáncer de mama Her2 positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora.</p>	<p>pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora. El estadio clínico del tumor está asociado significativamente al cáncer de mama Her2 Positivo en las pacientes atendidas en el hospital María Auxiliadora.</p>		<p>Cuadrado para determinar asociación entre variables; luego, para las variables que resutaron significativamente asociadas a cáncer de mama HER2+ se analizará el Odds Ratio (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Se consideró un nivel de significancia estadística de 5%, es decir a un valor $p < 0.05$ se considerará significativo. Se construyeron tablas y gráficos estadísticos en la herramienta Microsoft Excel 2013. Se utilizarón tablas simples y de doble entrada, y gráficos de barras y circular.</p>	

ANEXO 9: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORIA O UNIDAD
Edad	Tiempo de existencia de una persona, a partir del nacimiento del individuo.	Tiempo de vida en años cumplidos de la persona evaluada.	Razón discreta	Independiente Cuantitativa	0: menor a 50 años 1: mayor o igual a 50 años
Índice de masa Corporal	Índice sobre la relación entre el peso y la altura	Se obtiene al dividir el peso de la persona sobre su talla la cuadrado	Razón continua	Independiente Cuantitativa	0: delgadez (<18.5) 1: normal(18.5<25) 2: sobrepeso(25<30) 3: obesidad(>30)
Tamaño del tumor	Tamaño del tumor medido en centímetros, es considerado como factor pronóstico; a menor tamaño mejor pronóstico.	Componente esencial del estadio del cáncer mamario. Su potencial metastásico y el pronóstico clínico final se correlacionan con esta importante variable.	Razón continua	Independiente cuantitativa	0: menor o igual a 2cm 1: mayor a 2cm - menor o igual a 5cm 2: mayor a 5cm
Grado histológico	Descripción de un tumor según cuán anormales se ven las células y los tejidos cancerosos al microscopio y cuán rápido se podrían multiplicar y diseminar las células cancerosas.	Clasificación que tiene en cuenta elementos como formación tubular, pleomorfismo nuclear y número de mitosis presentes.	Categorica ordinal	Independiente Cualitativa	0: bien diferenciado 1: moderadamente diferenciado 2: pobremente diferenciado
Estadío Clínico	Grado de diseminación del cáncer en el cuerpo que se basa en los resultados de pruebas que se realizan antes de la cirugía	Según el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC)	Categorica ordinal	Independiente Cualitativa	0: I 1: II 2: III 3: IV
cáncer de mama Her2 positivo	Se define por un cáncer diagnosticado anatomopatologicamente sobrepresando HER-2 positivo.	Resultado positivo por inmunohistoquímica o FISH	categorica nominal	dependiente cualitativa	0: no 1: si

ANEXO 10: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente: N° de Historia Clínica:

Edad:

Peso: Kg Talla:m IMC: Kg/m²

Antecedentes Patológicos:

() diabetes () Tuberculosis () Hipertensión Arterial () VIH () otros () niega antecedentes

Antecedentes familiares con cáncer si () no ()

Diagnóstico:

() Her2positivo () Luminal A () Luminal B () Triple Negativo

Grado Histológico:

() bien diferenciado () moderadamente diferenciado () pobremente diferenciado

Tipo de histología:

Carcinoma ducal insitu () Carcinoma ductal infiltrante () Carcinoma lobulillar ()

RE () RP ()

Ki67% menor a 14% () mayor a 14% ()

Localización del tumor:

mama izquierda () mama derecha ()

Infiltración linfovascular si () no ()

Infiltración perineural si () no ()

Tamaño del tumor:

Menor o igual a 2cm () mayor a 2cm y menor o igual a 5cm () mayor a 5cm ()

Estadio clínico:

I () II () III () IV ()

Tratamiento con quimioterapia si () no ()

Tratamiento con radioterapia si () no ()

Tratamiento quirúrgico si () no ()

Neoadyuvancia si () no ()

Respuesta

respuesta completa() respuesta parcial() no respuesta () en tratamiento ()
ganglios afectados si () no ()

esquema de tratamiento:

fecha de inicio:

N° de ciclos:

