



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA

TÍTULO DE MÉDICO

**Cumplimiento de la Terapia monoclonal con trastuzumab en pacientes con
cáncer de mama HER2 positivo diagnosticadas en el instituto del cáncer
SOLCA núcleo de Loja y su relación con la supervivencia durante el 2010
al 2014.**

TRABAJO DE TITULACIÓN.

AUTOR: Cueva Tutillo, Jhonnathan Rodrigo.

DIRECTOR: Paredes Cuenca, Freddy Gustavo, Dr.

LOJA - ECUADOR

2017



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2017

APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Doctor.

Freddy Paredes

DOCENTE DE LA TITULACIÓN DE MEDICINA

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación: Cumplimiento de la Terapia monoclonal con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo diagnosticadas en el instituto del cáncer SOLCA núcleo de Loja y su relación con la supervivencia durante el 2010 al 2014 realizado por Cueva Tutillo Jhonnathan Rodrigo, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, Septiembre de 2017

f)

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

“Yo Cueva Tutillo Jhonnathan Rodrigo declaro ser autor (a) del presente trabajo de titulación: Cumplimiento de la Terapia monoclonal con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo diagnosticadas en el instituto del cáncer SOLCA núcleo de Loja y su relación con la supervivencia durante el 2010 al 2014, de la Titulación de Medicina, siendo el Dr. Freddy Paredes director del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado o trabajos de titulación que se realicen con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

f).....

Autor: Cueva Tutillo Jhonnathan Rodrigo

Cédula: 1104344716

DEDICATORIA

Este Trabajo de Fin de Titulación es dedicado a mis padres en gratitud por su esfuerzo y trabajo constante que permitieron mi preparación profesional; por ser los pilares fundamentales en mi formación ética y moral; por brindarme las facilidades de estudio y haberme apoyado en cada uno de los objetivos que me he planteado.

A mis hermanas por su ayuda y consejos durante toda mi formación académica, los cuales fueron un impulso para seguir día a día preparándome y lograr lo que me he propuesto.

Jhonnathan Rodrigo Cueva Tutillo

AGRADECIMIENTO

A Dios por haberme regalado la vida, por darme una familia maravillosa y porque gracias a sus bendiciones he podido alcanzar mis metas.

A mis padres por su esfuerzo permanente para que nunca me falte nada y nada interrumpiese mi formación profesional.

A las Autoridades y personal médico de SOLCA Núcleo de Loja, quienes permitieron que pueda llevar a cabo mi investigación y por su ayuda y colaboración en el desarrollo de la misma.

Al Dr. Freddy Paredes por su colaboración y guía en el desarrollo de la presente investigación.

Jhonnathan Rodrigo Cueva Tutillo

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CARATULA.....	i
APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE FIN DE TITULACIÓN.....	ii
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS.....	iii
DEDICATORÍA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	vi
RESUMEN.....	1
ABSTACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
CAPITULO 1. MARCO TEÓRICO.....	5
1.1. Cáncer de mama.....	6
1.1.1. Definición.....	6
1.1.2. Epidemiología.....	6
1.1.3. Clasificación de cáncer de mama.....	7
1.1.3.1. Según su morfología y localización.....	7
1.1.3.2. Según el grado histológico.....	7
1.1.3.2.1. Bien diferenciado (grado 1).....	8
1.1.3.2.2. Moderadamente diferenciados (grado 2).....	8
1.1.3.2.3. Pobremente diferenciados (grado 3).....	8
1.1.3.3. Clasificación inmunohistoquímica.....	8
1.1.3.3.1. Receptor hormonal positivo.....	8
1.1.3.3.2. Receptor hormonal negativo.....	8
1.1.3.3.3. Her2 positivo.....	9
1.1.3.3.4. Triple negativo.....	9
1.1.3.3.5. Triple positivo.....	9
1.1.4. Clasificación TNM y Estadificación del cáncer de mama.....	9
1.1.4.1. Tamaño tumoral.....	9
1.1.4.2. Ganglios linfáticos regionales (N).....	10
1.1.4.3. La clasificación M.....	12
1.1.4.4. Estadificación.....	13
1.1.5. Tratamiento de cáncer de mama.....	14
1.1.5.1. Tratamientos actuales para el cáncer de mama.....	14
1.1.5.2. Protocolos actuales de manejo del cáncer de mama según su estadiaje.....	14
1.1.5.2.1. Cáncer de mama ductal in situ.....	15

1.1.5.2.2.	Cancer de mama invasivo estadios tempranos.....	15
1.1.5.2.2.1.	Lumpectomía más estadificación quirúrgica axilar.....	15
1.1.5.2.2.2.	Mastectomía total más estadificación quirúrgica axilar y +/- reconstrucción.	15
1.1.5.2.3.	Cancer de mama invasivo estadios avanzados.....	15
1.1.5.3.	Tratamiento para cáncer de mama Her2 positivo.....	16
1.1.5.3.1.	Supervivencia asociada al trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.	17
CAPITULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO.....		19
2.1.	Objetivos.....	20
2.1.1.	Objetivo general.....	20
2.1.2.	Objetivos específicos.....	20
2.2.	Metodología.....	20
2.2.1.	Tipo de estudio.....	20
2.2.2.	Universo.....	20
2.2.3.	Muestra.....	20
2.2.4.	Criterios de inclusión.....	20
2.2.5.	Criterios de exclusión.....	21
2.3.	Hipótesis:	21
2.4.	Operacionalización de variables.....	21
2.5.	Métodos e instrumentos de recolección de datos.....	23
2.6.	Procedimiento.....	23
2.7.	Plan de tabulación y análisis.....	24
CAPITULO 3. RESULTADOS.....		25
3.1.	Resultados N°1.....	26
3.1.1.	Caracterización a pacientes con cáncer de mama.....	26
3.1.1.1.	Frecuencia y porcentaje por grupo etario.....	26
3.1.1.2.	Nivel de instrucción.....	27
3.1.1.3.	Lugar de residencia.....	27
3.1.1.4.	Ocupación.....	28
3.1.1.5.	Clasificación inmunohistoquímica.....	29
3.1.1.6.	Frecuencia y porcentaje según estadio clínico.....	29
3.2.	Resultados N°2.....	30
3.2.1.	Cumplimiento de la terapia monoclonal (trastuzumab)	30
3.2.1.1.	Frecuencia y porcentaje del cumplimiento de la terapia monoclonal.....	30

3.2.1.2.	Frecuencia y porcentaje del número de ciclos cumplidos.....	31
3.2.1.3.	Tiempo en tratamiento monoclonal.....	32
3.3.	Resultado N°3.....	32
3.3.1.	Supervivencia a 5 años.....	32
CAPITULO 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y ANÁLISIS.....		34
CONCLUSIONES.....		38
RECOMENDACIONES.....		39
BIBLIOGRAFIA.....		40
ANEXOS.....		44

RESUMEN

Determinar el cumplimiento de la terapia monoclonal con trastuzumab mediante la revisión de historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con la finalidad de evaluar la supervivencia a 5 años.

Estudio descriptivo, retrospectivo y trasversal mediante análisis de historias clínicas de pacientes con cáncer de mama con diagnóstico inmunohistoquímico durante el periodo 2010-2014

Se analizó 114 historias clínicas. El grupo etario más frecuente con cáncer de mama fue entre 45-49 años. El nivel de instrucción más frecuente fue el analfabetismo. El lugar de residencia más frecuente fue el cantón Loja. El estadio clínico más frecuente fue el estadio III. El cáncer de mama HER2 positivo representó el 24,6% de todos los cánceres diagnosticados en SOLCA-Loja en el 2010-2014. El 60% de pacientes con cáncer HER2+ cumplieron con la terapia monoclonal con trastuzumab por el tiempo y el número de ciclos recomendados.

La supervivencia global a 5 años de los pacientes que si recibieron el tratamiento con trastuzumab es del 0%, y la de los pacientes que no recibieron trastuzumab es del 50%.

PALABRAS CLAVES: Cancer de mama, HER2 positivo, trastuzumab.

ABSTRACT

Determine the fulfillment of monoclonal therapy with trastuzumab through reviewing the clinical histories of the patients with breast cancer HER2 positive to evaluate survival in 5 years

Descriptive, retrospective and cross study through analysis of clinical histories of patients with breast cancer with immunohistochemical diagnosis during the period 2010-2014

114 clinical histories were analyzed. The most common age group with breast cancer was between 45-49 years. Illiteracy was the level of instruction more frequent. The most frequent place of residence was the Loja Canton. The most frequent clinical stage was stage III. The breast cancer HER2 positive represents 24.6 % of all cancers diagnosed in SOLCA – Loja by the period 2010-2014. The 60 % of patients with cancer HER2+ complied the monoclonal therapy with trastuzumab by time and the recommended number of cycles.

The overall 5-year survival of patients than received treatment with trastuzumab is 0%, and the patients who did not receive trastuzumab is 50%.

KEYWORDS: Breast Cancer, HER2 positive, Trastuzumab.

INTRODUCCIÓN

La presente investigación consiste en un estudio acerca del cumplimiento de la terapia monoclonal con trastuzumab en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, diagnosticadas y tratadas en el instituto del Cancer SOLCA núcleo de Loja. A partir de dichos resultados se pudo determinar la supervivencia a 5 años y evaluar de esta forma si su aplicación mejora o no la sobrevida de las pacientes.

A nivel mundial el cáncer de mama representa el 23% de todos los canceres y el 14% de las muertes. Se ha convertido en la principal causa de muerte en las mujeres. (Jemal, 2011) En América Latina y el Caribe el cáncer de mama representa el 27% de los nuevos casos de cáncer y se le atribuye el 15% de las muertes por cáncer. (OPS, 2012) (GLOBOCAN, 2012) En el Ecuador según el Registro Nacional de Tumores del Ecuador hasta el 2010, Quito es la ciudad con mayor número de casos con una tasa estandarizada de 35,8 por 100.000 mujeres, seguida por Guayaquil con una tasa estandarizada de 34,7. (Cueva & Yépez, 2014) Quito se encuentra en el puesto 56 y Cuenca en el 67 entre los 70 países que presentan las incidencias más altas de cáncer de mama a nivel mundial y de Latinoamérica. (Forman, 2014) En Loja, en mujeres la tasa de incidencia estandarizada al 2008 fue del 32,0, y se presentan alrededor de 80 casos anualmente. (Cueva & Yépez, 2014)

El cáncer de mama se lo clasifica por su morfología, grado de diferenciación, localización y por expresión de receptores hormonales o proteicos que se detectan por inmunohistoquímica. (American Cancer Society, 2014) Se considera que cerca del 20% de los cánceres de mama sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), el cual es una glicoproteína transmembrana que forma parte de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y por tanto influye en el crecimiento celular. La sobreexpresión de este receptor se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad y un peor pronóstico en general. (Dawood, 2010) (Balduzzi, 2014)

El esquema terapéutico que plantea la guía de la NCCN para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo es la quimioterapia con Ciclofosfamida + Doxorrubicina por 4-6 ciclos cada 21 días, añadido a Trastuzumab en igual número de ciclos, siendo de esta forma una terapia combinada. Una vez terminada los 6 primeros ciclos el siguiente paso es continuar con Trastuzumab cada 21 días por 1 año. (NCCN, 2015) Respecto a la supervivencia relacionada al uso del trastuzumab en cáncer de mama HER2 positivo, un estudio de 4046 pacientes reveló una supervivencia a 5 años del 84 % para las mujeres que recibieron quimioterapia + trastuzumab frente a un 73,7% de las mujeres que recibieron solo quimioterapia, estudio cuya significancia estadística fue $p < 0,001$. (Perez, 2014)

Siendo el cáncer de mama una de las principales causas de muerte en mujeres a nivel mundial, y a nivel local y frente a múltiples linajes terapéuticos específicos de tratamiento, surge la importancia de evaluar la relación entre el tratamiento monoclonal con trastuzumab y su influencia en la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo cuyo estudio permitirá determinar si este tratamiento contribuye al aumento de la sobrevida y si mejora o no el progreso de la enfermedad en las pacientes tratadas en SOLCA Loja.

El trabajo de investigación consistió en la revisión de las historias clínicas en el sistema que cuenta SOLCA-Loja para el registro de las mismas. Con la información observada se elaboró una base de datos, misma que posteriormente permitió la tabulación y levantamiento de datos estadísticos. De esta forma a través del análisis de los resultados se pudo llegar a la resolución del problema planteado.

La presente investigación se planteó cuatro objetivos, siendo el principal referente a la determinación del cumplimiento de la terapia monoclonal con trastuzumab mediante la revisión de historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con la finalidad de evaluar la supervivencia a 5 años y tres objetivos específicos como caracterizar a las pacientes con cáncer de mama mediante revisión de las historias clínicas, verificar el cumplimiento de la terapia monoclonal con trastuzumab en las historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y el evaluar la supervivencia a 5 años entre las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que iniciaron el tratamiento monoclonal con trastuzumab y las que no lo iniciaron en los años 2010 y 2011, todos estos objetivos se lograron en su totalidad.

No hubo dificultad en la obtención de los datos, en primer lugar, se inició con la recolección del universo total de historias clínicas a partir de los cuadernos de registro diario, de exámenes que se realizan en el laboratorio de SOLCA Loja. Se tomó todas las historias de pacientes con cáncer de mama que se realizaron el estudio inmunohistoquímico en esta casa de salud y luego de ello se procedió a revisar su historial clínico en el sistema. Se aplicó los criterios de exclusión para las pacientes que no han sido diagnosticadas con cáncer de mama en SOLCA Loja, las que no tengan estudio inmunohistoquímico y las que no reciban tratamiento en SOLCA Loja.

Este es un estudio descriptivo, retrospectivo y de enfoque transversal. La metodología empleada fue la observación para la recolección de datos y el instrumento para el registro de los mismos, fue la ficha de observación. El análisis de supervivencia se estableció bajo el método de Kaplan-Meier.

CAPITULO 1
MARCO TEÓRICO

1.1. Cáncer de mama

1.1.1. Definición.

El cáncer de mama es una patología que llega a presentarse tanto en hombres y mujeres teniendo su mayor incidencia a nivel mundial en la población femenina, en la proporción mujeres:varones cercana a 150:1. (Lippman, 2012). Es la proliferación de células malignas (cancerosas) en los tejidos de la mama. (NCI, 2015). (Santaballa, 2015) (DeVita, Lawrence, & Rosenberg, 2011)

1.1.2. Epidemiología.

A nivel mundial en el año 2010, había un estimado de 1.643.000 nuevos casos de cáncer de mama. En países menos desarrollados, cerca del 50% de los casos de cáncer y casi el 60% de las muertes son por cáncer de mama y en el 2011 hubo más de 508.000 muertes por este cáncer. Al representar el 23% de todos los cánceres y 14% de las muertes a nivel mundial, este cáncer se ha convertido en la principal causa de muerte en las mujeres. (Jemal, 2011)

Aproximadamente 230,480 mujeres estadounidenses son diagnosticadas con cáncer de mama cada año, y 39.520 mujeres mueren por esta enfermedad. (Schott, 2015) La incidencia de cáncer de mama es ligeramente inferior en las mujeres negras que las mujeres blancas (117,2 frente a 119,5 por 100.000 en 2010), pero la mortalidad por cáncer de mama es mayor en la raza negra (30,2 frente a 21,3 por 100.000 en 2010) (Jemal, 2011) Se estima que para el 2015 en Estados Unidos habrá un estimado de 60,290 nuevos casos de carcinoma de mama in situ diagnosticados, el 83% de los cuales será el carcinoma ductal in situ (CDIS) y el carcinoma lobulillar 12% in situ (CLIS). (American Cancer Society, 2015)

En América Latina y el Caribe el cáncer de mama representa el 27% de los nuevos casos de cáncer y, se le atribuye el 15% de las muertes por cáncer. Con más de 408.200 nuevos casos y más de 92.000 muertes, el cáncer de mama es el primer cáncer en las Américas en cuanto a casos nuevos y el segundo en cuanto a muertes por cáncer en mujeres. (OPS, 2012) (GLOBOCAN, 2012).

En el Ecuador, la institución encargada de la atención y manejo de los cánceres es el "Instituto de Cáncer SOLCA", que fue creada el 7 de diciembre de 1951, misma que, mediante el Decreto Legislativo del 15 de octubre de 1953 publicado en el Registro Oficial No. 362 del 12 de noviembre de ese año, tiene a su cargo la conducción de la lucha contra el cáncer en todo el país. (Instituto del Cáncer SOLCA Loja, 2009)

El cáncer de mama, según el Registro Nacional de Tumores del Ecuador, hasta el 2010, Quito es la ciudad con mayor número de casos con una tasa estandarizada de 35,8 por 100.000 mujeres, seguida por Guayaquil con una tasa estandarizada de 34,7. (Cueva & Yépez, 2014) Quito se encuentra en el puesto 56 y Cuenca en el 67 entre los 70 países que presentan las incidencias más altas de cáncer de mama a nivel mundial y de Latinoamérica. (Forman, 2014)

En Quito el número de casos anuales es de 1398 y el tipo de cáncer representa 18,9% de los cánceres en el país. El grupo etario con mayor incidencia de cáncer de mama es entre 49-59 años con un 23%, seguido del grupo entre 30-44 años con un 19% y en tercer lugar el comprendido entre 60-74 años con un 15%. La tasa de mortalidad ha tenido un aumento sostenido en la última década, actualmente se habla de una tasa estandarizada del 12,4. (Cueva & Yépez, 2014) En cuanto al estadiaje clínico TNM, el estadio I se presentan en 20%, el II el 43%, el III 21% y el IV de 11%. (n=1218). En cuanto a la morfología el 76% corresponde al adenocarcinoma ductal infiltrante, seguido por adenocarcinoma ductal in situ con el 5% y en tercer lugar el adenocarcinoma lobular infiltrante con un 4%. (Cueva & Yépez, 2014) En Loja, en mujeres la tasa de incidencia estandarizada al 2008 fue del 32,0, y se presentan alrededor de 80 casos anualmente. (Cueva & Yépez, 2014)

1.1.3. Clasificación de cáncer de mama.

Cuando existe la sospecha de cáncer de mama ya sea por hallazgo en el examen físico o por una mamografía de rutina, se debe proceder con los estudios pertinentes para confirmar o descartar el diagnóstico. Las pruebas de imagen siempre orientarán sobre el diagnóstico debido a ciertas características propias de una lesión benigna y maligna, sin embargo para llegar establecer con certeza el diagnóstico de cáncer de mama y para clasificarlo correctamente, se requiere realizar una biopsia. (Ruddy & Partridge, 2014) (Elmore, 2015) (DeVita, Lawrence, & Rosenberg, 2011)

1.1.3.1. Según su morfología y localización.

Existe una clasificación morfológica para el carcinoma de mama, la cual indica que el 95% de las neoplasias son adenocarcinomas, que pueden ser in situ o carcinomas invasivos. El término in situ se refiere a la proliferación neoplásica limitada a los conductos y lobulillos por la membrana basal; en cambio que el carcinoma invasivo es aquel que ha penetrado la membrana basal y afecta el estroma glandular. En este último caso, las células ya pueden invadir la vascularización y alcanzar ganglios linfáticos regionales o también en sitios distantes, logrando la metástasis. (Longo, 2012) (Bleiweiss, 2013) (DeVita, Lawrence, & Rosenberg, 2011)

Respecto a los carcinomas invasivos, existe una clasificación más amplia para estos, siendo la misma: Carcinoma sin tipo especial (ductal); lobulillar 8%; tubular/cribiforme 7%; mucinoso 2,4%; medular 1,2%; papilar 1%; metaplásico. (Bleiweiss, 2013) (American Cancer Society, 2014) El carcinoma ductal infiltrante es el tipo más común de cáncer de mama invasivo, que representan el 70-80 % de las lesiones invasivas. (Bleiweiss, 2013).

1.1.3.2. Según el grado histológico.

El análisis de la biopsia incluye el asignar un grado al cáncer el cual se establece de acuerdo a la semejanza que guarda la muestra con el tejido normal de la mama y cuán rápido se

dividen las células cancerosas, Es así que en base a dichos elementos arquitectónicos y citológicos, se contemplan tres grados: (Bleiweiss, 2013)

1.1.3.2.1. Bien diferenciado (grado 1).

Tienen células que infiltran el estroma como nidos sólidos de glándulas. Los núcleos son relativamente uniforme con poca o ninguna evidencia de actividad mitótica. (Bleiweiss, 2013) (American Cancer Society, 2014)

1.1.3.2.2. Moderadamente diferenciados (grado 2).

Tienen células que se infiltran en nidos sólidos con alguna diferenciación glandular. Hay poco pleomorfismo nuclear y un índice mitótico moderado. (Bleiweiss, 2013) (American Cancer Society, 2014)

1.1.3.2.3. Pobrementemente diferenciados (grado 3).

Se componen de nidos sólidos de células neoplásicas sin evidencia de la formación de la glándula. Existe una marcada atipia nuclear y una considerable actividad mitótica. (Bleiweiss, 2013) (American Cancer Society, 2014)

1.1.3.3. Clasificación inmunohistoquímica.

Finalmente existe una clasificación particular que se la establece a partir de análisis inmunohistoquímicos que se le realizan a la muestra biopsiada, y se clasifican en:

1.1.3.3.1. Receptor hormonal positivo.

Si las células cancerosas del seno contienen receptores de estrógeno o de progesterona, este cáncer se llama cáncer con receptores de hormonas positivos. Los cánceres de seno con receptores hormonales positivos se pueden tratar con medicamentos de terapia hormonal que reducen los niveles de estrógenos o bloquean los receptores de estrógenos. Esto incluye a los cánceres que son negativos para estrógeno, pero positivos para progesterona. Los cánceres que con receptores hormonales positivos suelen crecer más lentamente que los cánceres hormonales negativos. Las mujeres con estos cánceres suelen tener un mejor pronóstico a corto plazo, pero los cánceres con receptores hormonales positivos a veces pueden regresar muchos años después del tratamiento. Los cánceres con receptores hormonales positivos son más comunes en mujeres después de la menopausia. (NCI, 2015) (American Cancer Society, 2014)

1.1.3.3.2. Receptor hormonal negativo.

Son células cancerosas del seno que no contienen receptores de estrógeno ni de progesterona. El tratamiento con los medicamentos de terapia hormonal no es útil para estos cánceres. Estos cánceres tienden a crecer más rápidamente que los de receptores positivos. Estos cánceres son más comunes en mujeres que una no han pasado la menopausia. (American Cancer Society, 2014) (Bleiweiss, 2013)

1.1.3.3.3. Her2 positivo.

Son cánceres con demasiada expresión de la proteína HER2 o copias adicionales del gen HER2. El tratamiento es a base de medicamentos dirigidos específicamente con HER2. (American Cancer Society, 2014)

1.1.3.3.4. Triple negativo.

Se define así, cuando las células cancerosas del seno no contienen receptores de estrógenos ni de progesterona y no tienen exceso de HER2. Estos cánceres se presentan en mujeres más jóvenes y en mujeres hispanas o de raza negra. Este cáncer tiende a crecer y hacer metástasis más rápidamente que la mayoría de los otros tipos de cáncer. El tratamiento abarca quimioterapia y/o radioterapia. (American Cancer Society, 2014)

1.1.3.3.5. Triple positivo.

Se define así a los cánceres que son RE positivos, PR positivos y Her2 positivos. El tratamiento es a base de medicamento hormonales así como los que sean específicos para Her2. (American Cancer Society, 2014)

1.1.4. Clasificación TNM y Estadificación del cáncer de mama.

La clasificación TNM permite categorizar los tumores en función del tipo de tumor primario (invasivo o in situ) y tamaño (T), la presencia o ausencia de compromiso de los ganglios linfáticos regionales (N), y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M). La clasificación TNM permite el estadificar al cáncer para poder instaurar el tratamiento específico del mismo, así como para predecir la supervivencia. No se debe olvidar que una de las bases para determinar el tratamiento, es determinar bien su tipo, así como su clasificación inmunohistoquímica. (Hayes, 2014) (NIH, 2016)

1.1.4.1. Tamaño tumoral.

Para la clasificación del tumor primario (T), el tamaño se debe medir hasta el milímetro más cercano. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor del límite para una clasificación T dada, se recomienda que se redondee hasta el milímetro más cercano al límite. (NIH, 2016)

Tabla 1. Clasificación TNM: Tumor primario

Valor	Descripción
Tx	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
Tis (CDIS)	C. Ductal in situ.
Tis (CLIS)	C. Lobulillar in situ.
Tis (Paget)	No guarda relación con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.

T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide >1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide >5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide >10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide >20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide >50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos)
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos: T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

Fuente: (NIH, 2016) (Longo, 2012) (Edge, Byrd, & Compton, 2010)

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

1.1.4.2. Ganglios linfáticos regionales (N).

Para esta clasificación se hacen dos consideraciones específicas: los detectados clínicamente y los ganglios ya patológicos. Al referirnos a los detectados clínicamente, hacemos referencia aquellos encontrados mediante estudios de imagen o mediante exámenes clínicos en los que se presenten características altamente sospechosas de malignidad, o incluso hallazgos de malignidad en el resultado de biopsia con aguja fina de uno de ellos. (NIH, 2016)

Tabla 2. Clasificación TNM: Sección N

Valor	Descripción
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (Ej: Extirpación previa).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis ipsilateral movable de grado I o II en los ganglios linfáticos axilares.
N2	Metástasis ipsilateral de grado I o II en los ganglios linfáticos axilares clínicamente fijos o apelmazados., ó
	Metástasis en los ganglios mamarios internos ipsilaterales detectada clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral de grado I o II en los ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.

N2b	Metástasis solo en los ganglios mamarios internos ipsilaterales detectada clínicamente en ausencia de metástasis clínicamente manifiesta en los ganglios linfáticos axilares de grado I o II.
N3	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (grado III axilar) con compromiso de los ganglios linfáticos axilares de grado I, II o sin este., ó
	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales internos detectada clínicamente con metástasis manifiesta en los ganglios linfáticos axilares de grado I o II., ó
	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con compromiso axilar o mamario interno de ganglios linfáticos o sin este.
N3a	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.
N3b	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares.
N3c	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

Fuente: (NIH, 2016) (Longo, 2012) (Edge, Byrd, & Compton, 2010)

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

En cambio, al referirse a los ganglios ya patológicos, la clasificación se fundamente en la disección de ganglios linfáticos axilares con biopsia de ganglio centinela o sin esta. (NIH, 2016)

Tabla 3. Clasificación TNM: Sección N

Valor	Descripción
pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (Ej: extirpación previa o ausencia de esta para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en los ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.
pN0(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional en los ganglios linfáticos regionales, CTA negativa.
pN0(i+)	Células malignas en uno o varios ganglios linfáticos regionales ≤ 0.2 mm (detectadas mediante IHQ, incluso CTA).
pN0(mol-)	Histológicamente, no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se detectó metástasis en los ganglios linfáticos regionales mediante pruebas histológicas o IHQ.
pN1	Micrometástasis., ó
	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares., ó
	Metástasis en ganglios mamarios internos con metástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica

pN1mi	Micrometástasis (>0,2 mm o >200 células, pero ninguna >2,0 mm).
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis >2,0 mm.
pN1b	Metástasis en los ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares., ó
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectada clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
pN2b	Metástasis en los ganglios linfáticos mamarios internos detectada clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.
pN3	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares., ó
	Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar)., ó
	Metástasis en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectada clínicamente en presencia de ≥1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II. ó
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica., ó
	Metástasis en los ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.
pN3a	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral >2,0 mm)., ó
	Metástasis en los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).,ó
pN3b	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamarios internos detectada clínicamente en presencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares de ≥1 ganglio linfático axilar positivo., ó
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
Abreviaturas: IHC, inmunohistoquímica; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. CTA se definen como pequeños grupos de células ≤0,2 mm, de células tumorales simples o una aglomeración de <200 células en una sección trasversal simple.	

Fuente: (NIH, 2016) (Longo, 2012) (Edge, Byrd, & Compton, 2010)

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

1.1.4.3. La clasificación M.

Se refiere a la extensión tumoral hacia sitios distantes al tumor primario.

Tabla 4. Clasificación TNM: Sección M

Valor	Descripción
M0	No hay prueba clínica ni radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica ni radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares que no son regionales de ≤ 0.2 mm en pacientes sin signos ni síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que es $>0,2$ mm.

Fuente: (NIH, 2016) (Longo, 2012) (Edge, Byrd, & Compton, 2010)

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

1.1.4.4. Estadificación.

El estadiaje dependerá de la clasificación TNM del paciente, y en base a este último es que se instauran los tratamientos, no obstante, teniendo en cuenta otros aspectos importantes para establecer un tratamiento adecuado y específico para cada paciente como ya se ha mencionado anteriormente.

Tabla 5. Estadificación del cáncer de mama y pronóstico

Estadio	T	N	M	Supervivencia a 5 años (%)
0	Tis	N0	M0	99
IA	T1	N0	M0	92
IB	T0	N1mi	M0	
	T1	N1mi	M0	
IIA	T0	N1	M0	82
	T1	N1	M0	
	T2	N0	M0	
IIB	T2	N1	M0	65
	T3	N0	M0	
IIIA	T0	N2	M0	47
	T1	N2	M0	
	T2	N2	M0	
	T3	N1	M0	
	T3	N2	M0	
IIIB	T4	N0	M0	44
	T4	N1	M0	
	T4	N2	M0	
IIIC	Cualquier T	N3	M0	

IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	14
----	-------------	-------------	----	----

Fuente: (NIH, 2016) (Longo, 2012) (Edge, Byrd, & Compton, 2010)

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

1.1.5. Tratamiento de cáncer de mama.

1.1.5.1. Tratamientos actuales para el cáncer de mama.

El tratamiento para el cáncer de mama abarca múltiples opciones, las cuales se instauran de acuerdo al tipo de cáncer diagnosticado, y sobre todo al estadiaje clínico que tiene el mismo. Existen múltiples protocolos que se aplican para el control y seguimiento adecuado de los mismos. Dentro de los linajes de tratamiento multidisciplinario tenemos:

- La cirugía (lumpectomía, mastectomía total con o sin extirpación de ganglios linfáticos)
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Tratamiento hormonal sistémico
- Tratamiento monoclonal sistémico

(Lippman, 2012) (NCI, 2015) (American Cancer Society, 2014)

Todos estos se aplican en ciertos casos solos o se los combina y ello depende del tipo y estadiaje de cáncer al que se le va instaurar el tratamiento. Para mayor facilidad terapéutica el estadiaje clínico ha sido agrupado en:

- Estadios tempranos: incluye estadio clínico I, IIA y IIB (T2N1).
- Localmente avanzado: incluye estadio clínico IIB (T3N0), IIIA y IIIC
- Avanzado o metastásico: involucra estadio IV

(Lippman, 2012) (NCI, 2015) (American Cancer Society, 2014)

Siempre se debe considerar que para aplicar un determinado tratamiento, y a esto se añade también que para la instauración de terapia neoadyuvante o adyuvante, se consideran muchos factores como el estadiaje, el grado histológico y el estado molecular del tumor (RE, RP, HER2/neu o estado triple negativo) y por lo tanto para cada paciente la terapia es específica e individualizada. (Lippman, 2012) (NCI, 2015)

1.1.5.2. Protocolos actuales de manejo del cáncer de mama según su estadiaje.

La Guía de Práctica Clínica en Oncología sobre Cáncer de Mama del 2015, de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) establece varios protocolos para el manejo del cáncer de mama que han sido y son aplicados a nivel mundial. En el Instituto de Cáncer SOLCA núcleo de Loja, los tratamientos aplicados a los pacientes con cáncer de mama se basan en esta Guía de la NCCN; y en ella se plantea el manejo de la siguiente manera: (NCCN, 2015)

1.1.5.2.1. Cáncer de mama ductal in situ.

Para el tratamiento del cáncer de mama ductal in situ, localizado, la guía recomienda la lumpectomía más radioterapia para prevenir la recidiva.

1.1.5.2.2. Cáncer de mama invasivo estadios tempranos.

Para el tratamiento del cáncer de mama invasivo, para los estadios I, IIA, IIB y IIIA están indicados 2 procedimientos quirúrgicos: (NCCN, 2015)

1.1.5.2.2.1. Lumpectomía más estadificación quirúrgica axilar.

- Si hay ≥ 4 ganglios positivos se realiza radioterapia con especial enfoque al área infra y supraclavicular, a todo el lecho tumoral y sobre todo a los ganglios mamarios internos. Es seguida de quimioterapia. (NCCN, 2015)
- Si hay 1-3 ganglios positivos se realiza radioterapia sobretodo en área infraclavicular y supraclavicular, seguida de quimioterapia. (NCCN, 2015)
- Si no hay ganglios positivos se puede realizar radioterapia dirigida al lecho tumoral, o únicamente una radiación parcial. Puede estar seguida de quimioterapia. (NCCN, 2015)

1.1.5.2.2.2. Mastectomía total más estadificación quirúrgica axilar y +/- reconstrucción.

- Si hay ≥ 4 ganglios positivos se realiza quimioterapia y radioterapia adyuvante hacia la pared costal, área infra y supraclavicular, y sobre todo a los ganglios mamarios internos. (NCCN, 2015)
- Si hay 1-3 ganglios positivos se realiza quimioterapia y radioterapia adyuvante hacia la pared costal, área infra y supraclavicular, y sobre todo a los ganglios mamarios internos. (NCCN, 2015)
- Si no hay ganglios positivos y el tumor mide $>5\text{cm}$ o hay márgenes positivos, se considera la quimioterapia y radioterapia adyuvante hacia la pared costal, área infra y supraclavicular, y sobre todo a los ganglios mamarios internos. (NCCN, 2015)
- Si no hay ganglios positivos y el tumor mide $\leq 5\text{cm}$ y los márgenes son negativos pero a $<1\text{mm}$, considerar quimioterapia y radioterapia adyuvante hacia la pared costal. (NCCN, 2015)
- Si no hay ganglios positivos y el tumor mide $\leq 5\text{cm}$ y los márgenes son negativos pero a $\geq 1\text{mm}$ no se realiza radioterapia. (NCCN, 2015)

1.1.5.2.3. Cáncer de mama invasivo estadios avanzados.

Para el tratamiento de estadio IV o cáncer avanzado, la guía recomienda realizar, previo al inicio de tratamiento, los análisis inmunohistoquímicos para determinar si hay expresión hormonal o de la proteína Her2/neu. Siendo así que el tratamiento para estos pacientes es específico y dependerá del resultado que indique la inmunohistoquímica. (NCCN, 2015)

1.1.5.3. Tratamiento para cáncer de mama Her2 positivo.

En un 30% de las mujeres con estadio temprano, el cáncer de mama no metastásico al momento del diagnóstico, va a desarrollar la enfermedad metastásica distante. Aunque el cáncer de mama metastásico tiene una poca probabilidad de ser curado, existen reportes de mejoras significativas en la supervivencia, en relación con la introducción de nuevas terapias sistémicas. (Schott, 2015)

Como se ha mencionado en apartados anteriores, las opciones terapéuticas actuales varían en función del resultado inmunohistoquímico del tumor, ya que nos permite determinar si hay expresión de los receptores hormonales para estrógenos o progesterona y/o del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), puesto que hasta el momento no existen otros marcadores moleculares predictivos validados para terapias dirigidas o específicas en cáncer de mama. (Schott, 2015) (Dawood, 2010)

Se considera que aproximadamente el 20% de los cánceres de mama sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), el cual es una glicoproteína transmembrana que forma parte de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y por tanto influye en el crecimiento celular. Históricamente, la sobreexpresión de este receptor se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad y un peor pronóstico en general. (Dawood, 2010)

Las terapias que se dirigen a HER2 se han convertido en agentes importantes en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y han alterado el curso natural del cáncer de mama HER2-positivo, puesto que el uso de la terapia monoclonal dirigida al HER2 mejora la supervivencia de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo y por lo tanto se recomienda que estos pacientes la reciban como tratamiento de primera línea conjunto con el esquema antineoplásico y como terapia biológica de mantenimiento durante un año. (Balduzzi, 2014) (Pinto, 2013)

Es importante señalar que definimos a un paciente con cáncer de mama HER2 positivo aquel que presenta un alto nivel de sobreexpresión de esta proteína, determinado por 3+ en la tinción inmunohistoquímica (IHC) o en las pruebas de amplificación del gen HER2 por hibridación in situ fluorescente (FISH) el cual deberá ser > 2.0. (Schott, 2015)

Existen 4 agentes dirigidos contra la proteína HER2, disponibles para uso en el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo:

- Trastuzumab que es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio externo de HER2/neu (ErbB2) expresado en la célula cancerosa, y así bloquea este receptor disminuyendo la capacidad de metástasis del tumor. (Brunton, 2012)
- Pertuzumab el cual se une al dominio de dimerización extracelular de HER2 y evita la unión a sí mismo o a otros miembros de la familia de receptores del factor de

crecimiento transmembrana epidérmico, se administra en combinación con trastuzumab y no como agente único en el tratamiento del cáncer de mama HER2positivo. (Schott, 2015)

- Emtansina es un conjugado fármaco-anticuerpo compuesto por trastuzumab, un enlazador tioéter, y el agente antimicrotubular. (Schott, 2015)
- Lapatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa contra EGFR1 y HER2 que resulta en la inhibición de las vías de señalización. (Schott, 2015)

En el Instituto de Cáncer SOLCA núcleo de Loja, las pacientes con carcinoma invasivo con expresión HER2 positivo, reciben quimioterapia neoadyuvante y adyuvante y en estas pacientes se ha combinado con la terapia monoclonal con trastuzumab. Dicho tratamiento se basa en la Guías de cáncer de mama 2015 de la “National Comprehensive Cancer Network”. El esquema terapéutico que plantea la guía de la NCCN 2015 para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo es la quimioterapia con Ciclofosfamida + Doxorrubicina por 4-6 ciclos cada 21 días. A esto se le suma el Trastuzumab en igual número de ciclos, siendo de esta forma una terapia combinada. Luego de los 6 ciclos, dependiendo de la paciente, y de ser necesario se procede a la cirugía o se añade radioterapia. Una vez terminada la primera línea de tratamiento, el siguiente paso es continuar con Trastuzumab cada 21 días por 1 año. (NCCN, 2015) Todo esto nos da un número total de 18 ciclos de trastuzumab aproximadamente.

1.1.5.3.1. Supervivencia asociada al trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

La supervivencia general es la cantidad de tiempo que una mujer vive con o sin avance del cáncer. La supervivencia sin enfermedad es la cantidad de tiempo que una mujer vive sin que el cáncer progrese. Cerca de 1 de cada 4 casos de cáncer de mama es HER2 positivo. (Perez, 2014)

Se ha analizado amplios estudios que demuestran que agregar trastuzumab a la quimioterapia para tratar a mujeres con diagnóstico de cáncer de mama positivo para HER2 en etapa temprana mejora la supervivencia general y la supervivencia sin enfermedad, en comparación con la quimioterapia sola. (Schott, 2015) (Perez, 2014)

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína HER2 en la membrana de la célula cancerosa y la bloquea, lo que impide que dicha célula reciba señales de crecimiento. Se lo administra por vía endovenosa y según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos es usado para: (Perez, 2014)

- Tratar casos de cáncer de mama HER2 positivo en estadio avanzado, y
- Tratar mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en etapas tempranas como tratamiento adyuvante (después del tratamiento inicial, como la lumpectomía o

mastectomía radical modificada), ya sea como tratamiento único o en combinación con quimioterapia. (Perez, 2014)

Un metaanálisis que incluyó 7 estudios, en donde participaron en total 4046 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo en etapas tempranas y tardías, y los resultados acerca de que si había o no mayor beneficio al agregar trastuzumab al tratamiento con quimioterapia estándar fueron: (Perez, 2014)

- Cinco años después del tratamiento, la supervivencia general fue mejor en las mujeres que recibieron tratamiento con trastuzumab: el 84 % de las mujeres que recibieron quimioterapia y trastuzumab estaban vivas frente a un 73,7 % de las mujeres que recibieron solo quimioterapia. Por tanto, la supervivencia general fue un 37% mejor en las mujeres que recibieron trastuzumab y quimioterapia, en comparación con las que solo recibieron quimioterapia. (Perez, 2014)

Dentro de los efectos secundarios del trastuzumab se incluyen la hipertensión, dolor de espalda y de articulaciones, bochornos, cefaleas y diarreas. Algunas pacientes padecen una disminución de la función cardíaca durante el tratamiento, por cual es recomendable hacer un control cardiovascular cada 6 meses. En casos poco frecuentes, se puede producir una insuficiencia cardíaca, lo que conlleva a la suspensión del tratamiento hasta mejorar la fracción de eyección ventricular. (NCCN, 2015) Estudios demostraron que es más probable que el trastuzumab provoque problemas cardíacos en mujeres mayores, mujeres que padecen diabetes y con factores de riesgo preexistentes, como HTA, colesterol alto y obesidad y generalmente la función cardíaca se recupera cuando se finaliza el tratamiento. (Perez, 2014)

CAPITULO 2
DISEÑO METODOLÓGICO

2.1. Objetivos

2.1.1. Objetivo general

Determinar el cumplimiento de la terapia monoclonal con trastuzumab mediante la revisión de historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con la finalidad de evaluar la supervivencia a 5 años.

2.1.2. Objetivos específicos

- Caracterizar a las pacientes con cáncer de mama mediante revisión de las historias clínicas.
- Verificar el cumplimiento de la terapia monoclonal con trastuzumab en las historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo
- Evaluar la supervivencia a 5 años entre las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que iniciaron el tratamiento monoclonal con trastuzumab y las que no lo iniciaron en los años 2010 y 2011.

2.2. Metodología

2.2.1. Tipo de estudio

Según el tipo de análisis fue un estudio descriptivo, según tiempo de recolección de datos fue retrospectivo y de enfoque transversal.

2.2.2. Universo

Fue de 116, para lo cual incluyó todas las historias clínicas de pacientes femeninas con diagnóstico inmunohistoquímico realizado en laboratorio de SOLCA Loja durante el periodo 2010-2014

2.2.3. Muestra

Luego de aplicar los criterios de exclusión, la muestra quedó conformada por 114 historias clínicas de pacientes con cáncer de mama con diagnóstico inmunohistoquímico y tratamiento realizado en SOLCA Loja en el periodo 2010-2014.

2.2.4. Criterios de inclusión

- Para la caracterización según edad, instrucción, ocupación, diagnóstico inmunohistoquímico y estadificación se incluyó historias clínicas de pacientes femeninas con cáncer de mama con diagnóstico inmunohistoquímico realizado SOLCA-Loja en el periodo 2010 -2014
- Para determinar el cumplimiento y la supervivencia se incluyó historias clínicas de pacientes femeninas con cáncer de mama HER2 positivo con diagnóstico inmunohistoquímico y tratamiento realizado en SOLCA-Loja de los años 2010 y 2011.

2.2.5. Criterios de exclusión

- Historias clínicas de pacientes cuyo diagnóstico inmunohistoquímico no se realizó en SOLCA Loja.
- Historias clínicas de las pacientes cuyo tratamiento no fue recibido en SOLCA Loja. (1 paciente)
- Historias clínicas incompletas e historias que no cuenten con los datos requeridos. (1 paciente)

2.3. Hipótesis:

Las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo que fueron tratadas con la terapia monoclonal con trastuzumab tienen una supervivencia del 50% a 5 años.

2.4. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR		MEDICIÓN
Características de los pacientes	Cualidades que determinan los rasgos de un paciente y lo distinguen claramente de los demás.	Edad	De 95 y más años	Frecuencia y porcentaje
			De 90 a 94 años	
			De 85 a 89 años	
			De 80 a 84 años	
			De 75 a 79 años	
			De 70 a 74 años	
			De 65 a 69 años	
			De 60 a 64 años	
			De 55 a 59 años	
			De 50 a 54 años	
			De 45 a 49 años	
			De 40 a 44 años	
			De 35 a 39 años	
			De 30 a 34 años	
			De 25 a 29 años	
			De 20 a 24 años	
			De 15 a 19 años	
			De 10 a 14 años	
		De 5 a 9 años		
		De 0 a 4 años		
Instrucción	Analfabetismo			
	Primaria			
	Secundaria			
	Tercer nivel			
	Cuarto nivel			

Características de los pacientes	Cualidades que determinan los rasgos de un paciente y lo distinguen claramente de los demás.	Lugar de residencia	Ciudad	
			Provincia	
		Ocupación	Empleado público	
			Empleado privado	
			Comerciante	
			Quehaceres domésticos	
			Desempleo	
			Jubilada	
		Diagnóstico por Inmuno-histoquímica del Cancer de mama	RE +	
			RP +	
			RE + RP+	
			HER2 +	
			HER2+ RE+ RP+	
			HER2- RE- RP-	
		Estadificación AJCC (2010)	0	
			IA	
			IB	
			IIA	
IIB				
IIIA				
IIIB				
IIIC				
IV				
Terapia monoclonal con trastuzumab	Consiste en administrar trastuzumab endovenoso el cual es anticuerpo monoclonal que se une a la proteína HER2 en la superficie de las células cancerosas y bloquea su crecimiento.	Uso de trastuzumab	Si	Frecuencia y porcentaje
			No	
		Numero de ciclos recibidos.	≥18 ciclos	
			<18 ciclos	
		Tiempo en tratamiento monoclonal	≥ 18 meses	
			< 18 meses	

Sobrevida a 5 años de las pacientes diagnosticadas y en tratamiento el 2010	Son aquellas personas que están con vida luego de un periodo de 5 años de haber terminado el tratamiento.	Método de Kaplan-Meier y significancia estadística con el log rank	Fecha de último tratamiento	Porcentaje de sobrevivida a 5 años
			Fecha de defunción	
			Fecha de último control	

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

2.5. Métodos e instrumentos de recolección de datos

- **Método:** Se utilizó la observación para la recolección de datos.
- **Instrumento:** Ficha de observación.

2.6. Procedimiento

1. Se realizó la revisión bibliográfica respectiva, haciendo hincapié sobre los conocimientos básicos e indispensables para comprender la temática y saber interpretar los resultados que se obtuvieron. Al inicio de la presente investigación se planteó objetivos, se determinó las variables que fueron objeto de estudio durante la investigación y finalmente se diseñó la ficha de observación, en el programa Excel, acorde a los datos requeridos, con el fin de dar respuesta a la pregunta de investigación planteada.
2. Se solicitó autorización al Dr. José Molina, director Médico del Hospital Solca Núcleo de Loja para la recolección de datos. (ANEXO N°1)
3. Para la recolección de datos, primero se obtuvo los números de las historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama cuyo estudio inmunohistoquímico se realizó en SOLCA-Loja, para lo cual la información se obtuvo de los cuadernos de registro diario de estudios del Laboratorio de SOLCA-Loja.
4. Una vez obtenido el universo, se procedió a la revisión de las historias clínicas de cada paciente en el Sistema Informático que maneja SOLCA-Loja. A partir de aquí se aplicó los criterios de inclusión y exclusión, y los datos obtenidos fueron registrados en la ficha de observación.(ANEXO N°2)
5. Para caracterizar a las pacientes se revisó todas las historias clínicas de pacientes femeninas con cáncer de mama con diagnóstico inmunohistoquímico realizado en SOLCA-Loja en el periodo 2010 -2014 y se registró las variables en la ficha de observación. Para el estadiaje clínico de estas pacientes, se tomó de las historias únicamente la clasificación TNM de cada paciente, y el estadiaje se lo volvió a clasificar

de acuerdo a la 7ma edición del Manual para estadificación del Cancer de la American Joint Committee on Cancer 2010.

6. Para determinar el cumplimiento y la supervivencia se revisó todas las historias clínicas de pacientes femeninas con cáncer de mama HER2 positivo con diagnóstico inmunohistoquímico y tratamiento realizado en SOLCA-Loja de los años 2010 y 2011 buscando las variables respectivas. (número de ciclos cumplidos y tiempo de tratamiento) y dichos datos fueron registrados en la ficha de observación.
7. Para cumplir el tercer objetivo de “Evaluar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que iniciaron el tratamiento monoclonal con trastuzumab en los años 2010 y 2011” se procedió al registro de las variables necesarias para su realización, mismas que incluyeron: 1) fecha de diagnóstico la cual está representada por la fecha en que se realizó el estudio inmunohistoquímico; 2) fecha de inicio del tratamiento con trastuzumab; 3) fecha de defunción, la cual se la obtuvo del Registro Civil de la Provincia de Loja; y 4) la fecha de último control que correspondió al último control médico que tuvo la paciente. Para el cálculo de la supervivencia se tomó en cuenta a las pacientes diagnósticas desde el 01 de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2011, y se aplicó el método de Kaplan Meir, mismo que se realizó a través del programa informático “SPSS” de donde se obtuvo la gráfica para el análisis respectivo, y la significancia estadística determinada por el log Rank.
8. Finalmente se procedió a la realización de los análisis respectivos de cada resultado obtenido, y posteriormente el desarrollo de conclusiones y recomendaciones.
9. Durante todo el proceso investigativo, se mantuvo la privacidad de la información de cada paciente.

2.7. Plan de tabulación y análisis

Para la base de datos que se elaboró con la información recolectada, se usó el software Microsoft Office Excel del 2013, poniendo en las columnas cada uno de los indicadores de las variables y las filas corresponderán a cada historia clínica. Luego de ello se procedió con la tabulación con estadística descriptiva usando frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas.

CAPITULO 3
RESULTADOS

3.1. Resultados N°1

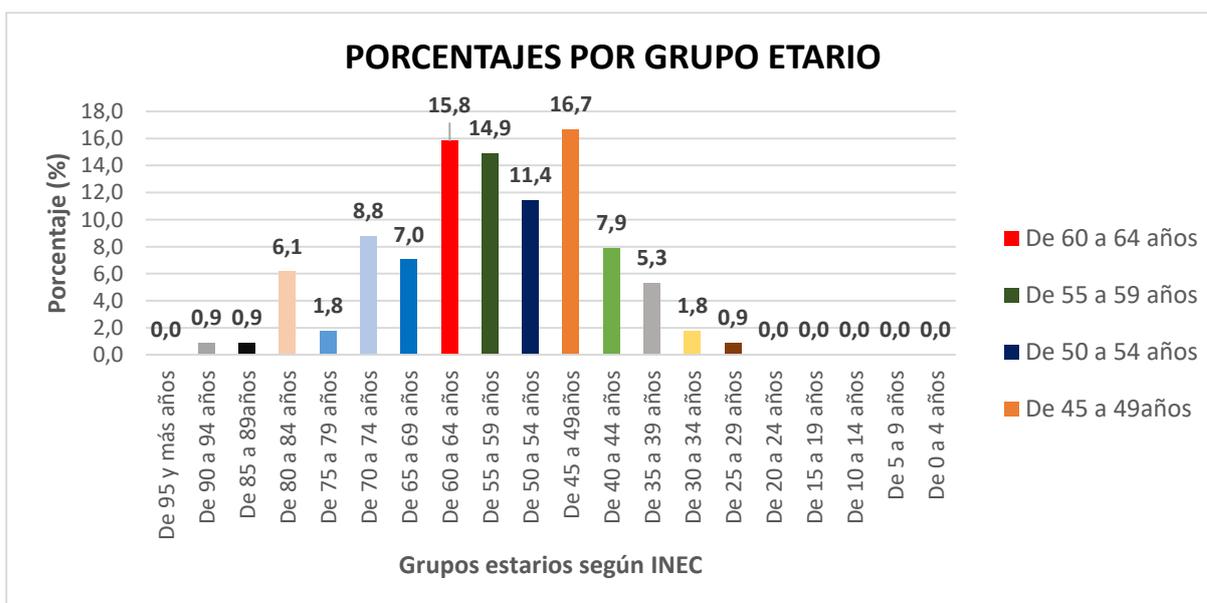
El universo total fue de 116 historias clínicas de pacientes con cáncer de mama diagnosticadas en SOLCA-Loja. De este total, 2 historias clínicas de pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión, una por falta de datos y otra por no recibir tratamiento en SOLCA-Loja, por lo tanto la muestra con la que se trabajó para la caracterización de las pacientes fue de 114 historias clínicas, a partir de la cuales se obtuvo los resultados presentados a continuación.

3.1.1. Caracterización a pacientes con cáncer de mama.

Para el cumplimiento del primer objetivo, se caracterizó a las pacientes con cáncer de mama en base a las variables de estudio propuestas en la metodología de la presente investigación, de donde se obtuvo:

3.1.1.1. Frecuencia y porcentaje por grupo etario.

Se trabajó con 114 historias clínicas de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en SOLCA-Loja, de la cuales se obtuvo la edad de las pacientes a la fecha de diagnóstico y se las asoció según los grupos etarios que el INEC considera, obteniendo que los 3 grupos más frecuente en que se diagnostica cáncer de mama son: de 45 a 49 años con una frecuencia de 19 historias clínicas que equivalen al 16,7% de la muestra, seguido del grupo de 60 a 64 años con 18 historias clínicas que equivalen un 15,8% y en tercer lugar el grupo de 55 a 59 años con una frecuencia de 17 historias clínicas que representan el 14,9%. Los demás porcentajes con sus grupos respectivos se detallan en la gráfica N°1.



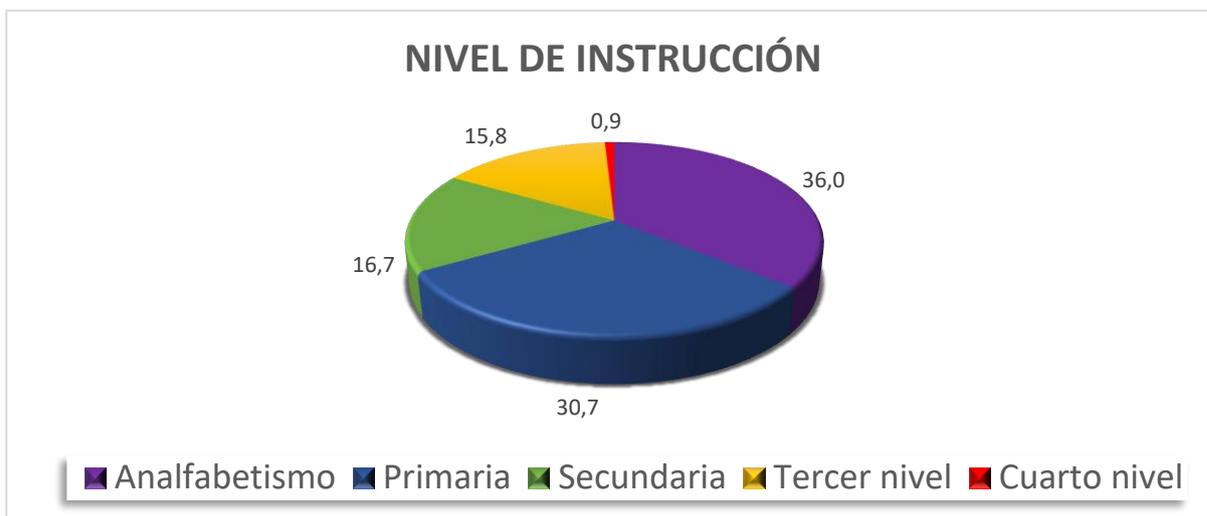
Gráfica N°1: Porcentajes por grupo etario

Fuente: Ficha de observación

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

3.1.1.2. Nivel de instrucción.

El nivel de instrucción registrado en las historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama tenemos que 41 correspondían a pacientes con analfabetismo, 35 con instrucción primaria, 19 con instrucción secundaria, 18 con estudios de tercer nivel y 1 con cuarto nivel. Los porcentajes se detallan en la gráfica N°2.



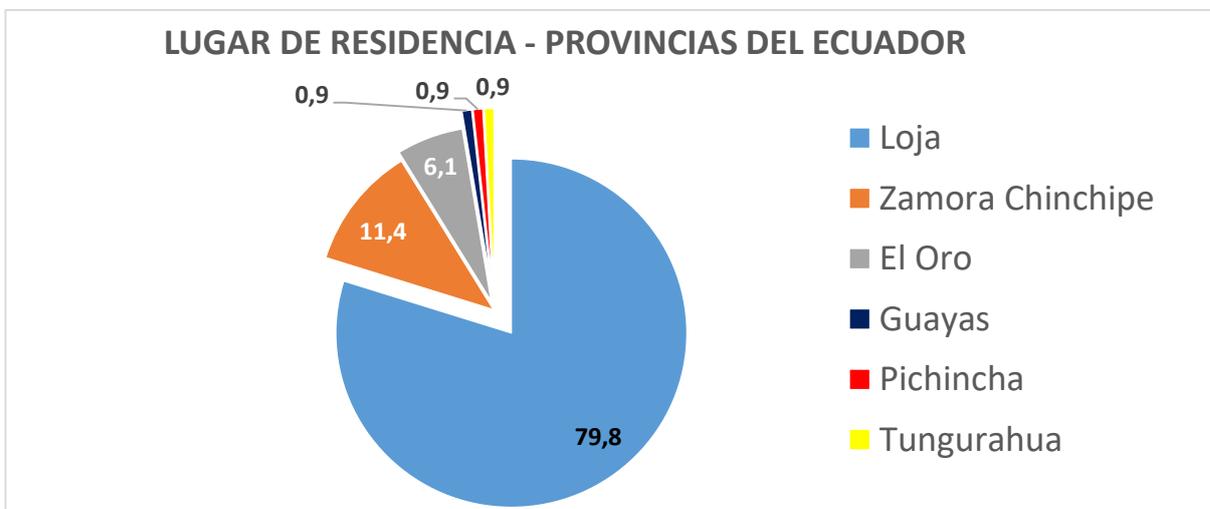
Gráfica N°2: Porcentaje de instrucción

Fuente: Ficha de observación

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

3.1.1.3. Lugar de residencia.

En cuanto al lugar de residencia, dentro de la frecuencia por provincias del Ecuador se determinó que 91 historias clínicas pertenecen a la provincia de Loja, 13 a Zamora Chinchipe, 7 a El Oro, 1 al Guayas, 1 a Pichincha y 1 a la provincia de Tungurahua. Los porcentajes de las respectivas frecuencias se detallan en la gráfica N°3.

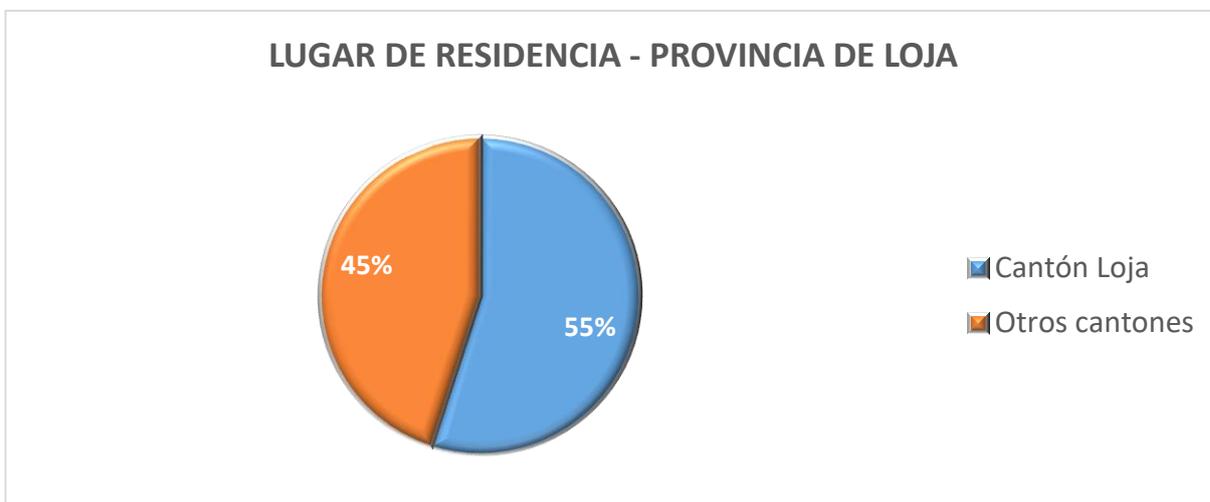


Gráfica N°3: Lugar de residencia – Provincias del Ecuador

Fuente: Ficha de observación

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

Respecto a las 91 historias clínicas de las pacientes que pertenecen a la provincia de Loja, tenemos que 50 pacientes residen en el cantón Loja y 41 son pertenecientes a los distintos cantones de la provincia de Loja. Los porcentajes de dichas frecuencias se ven en la gráfica N°4.



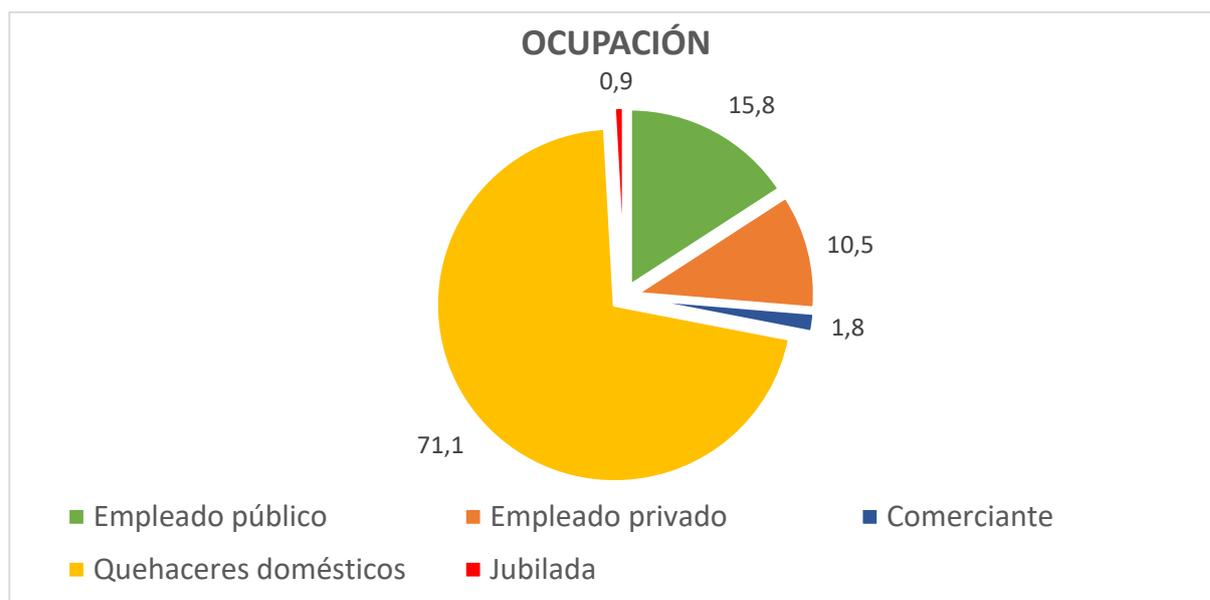
Gráfica N°4: Lugar de residencia – Provincia de Loja

Fuente: Ficha de observación

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

3.1.1.4. **Ocupación.**

Respecto a la ocupación, 81 historias clínicas revelaron que las pacientes se dedican a tareas del hogar, 18 tenían un empleo en el sector público, 12 en el sector privado, 2 eran comerciantes y 1 paciente es jubilada. Los porcentajes se ven en la gráfica N°5.



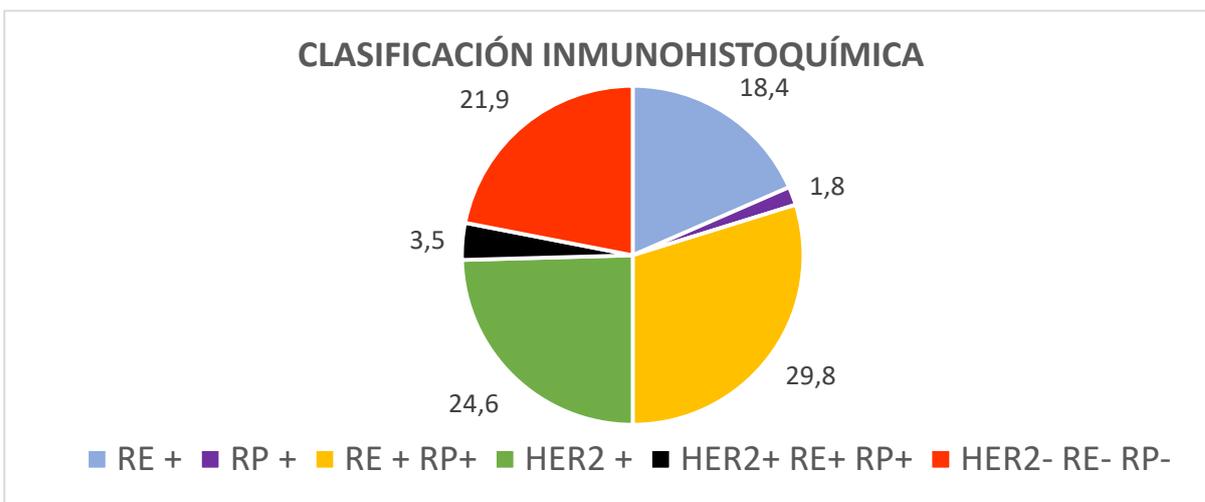
Gráfica N°5: Ocupación

Fuente: Ficha de observación

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

3.1.1.5. Clasificación inmunohistoquímica.

En cuanto a la clasificación inmunohistoquímica tenemos como resultado que las pacientes con cáncer de mama con expresión de receptores estrogénicos y de progesterona son los más comunes con una frecuencia de 34 casos, seguido por los HER2 positivo con 28 casos y en tercer lugar el triple negativo con 25 casos. A continuación le siguen los cánceres con expresión de receptores estrogénicos con 21 casos, luego los triple positivo con 4 y finalmente los que tiene expresión de receptores de progesterona con 2 casos. Los porcentajes se observan en la gráfica N°6.



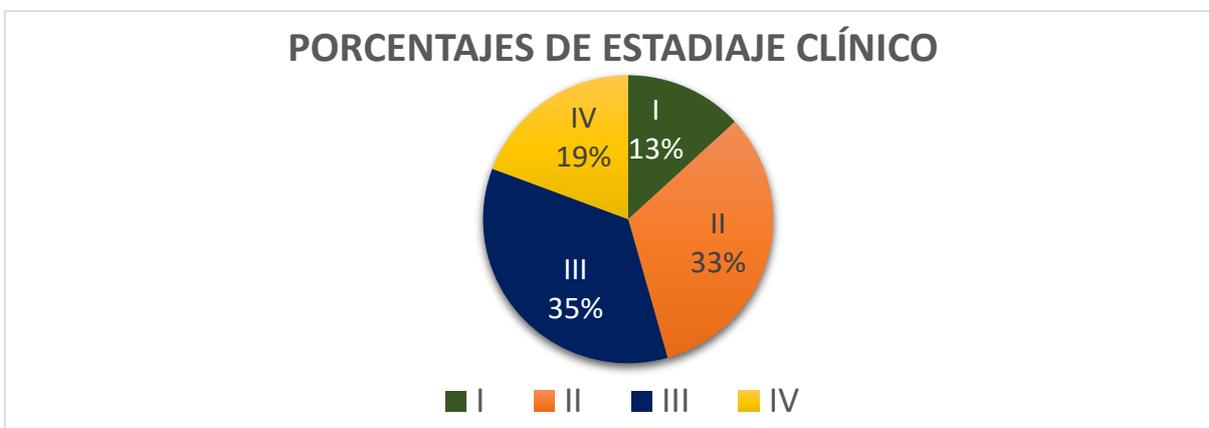
Gráfica N°6: Clasificación inmunohistoquímica

Fuente: Ficha de observación

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

3.1.1.6. Frecuencia y porcentaje según estadio clínico.

Se evidenció que el estadio III tiene una frecuencia de 40 casos, seguido por el estadio II con 37 casos, en tercer lugar el estadio IV con 22 casos y finalmente el estadio I con 15 casos. Los porcentajes de dichos estadios se observan en la gráfica N° 7.



Gráfica N°7: Porcentajes de estadiaje clínico.

Fuente: Ficha de observación

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

En base a la nueva clasificación de AJCC 2010 en cuanto al estadiaje clínico para cáncer de mama, se pudo evidenciar en la presente investigación los siguientes resultados:

Tabla 6. Resultados en base a la nueva estadificación AJCC (2010)

Estadio	Subclasificación por estadiaje	Frecuencia	%
Insitu	0	0	0
I	IA	14	12,3
	IB	1	0,9
II	IIA	16	14,0
	IIB	21	18,4
III	IIIA	15	13,2
	IIIB	12	10,5
	IIIC	13	11,4
IV	IV	22	19,3
Total =		114	100,0

Fuente: Ficha de observación

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

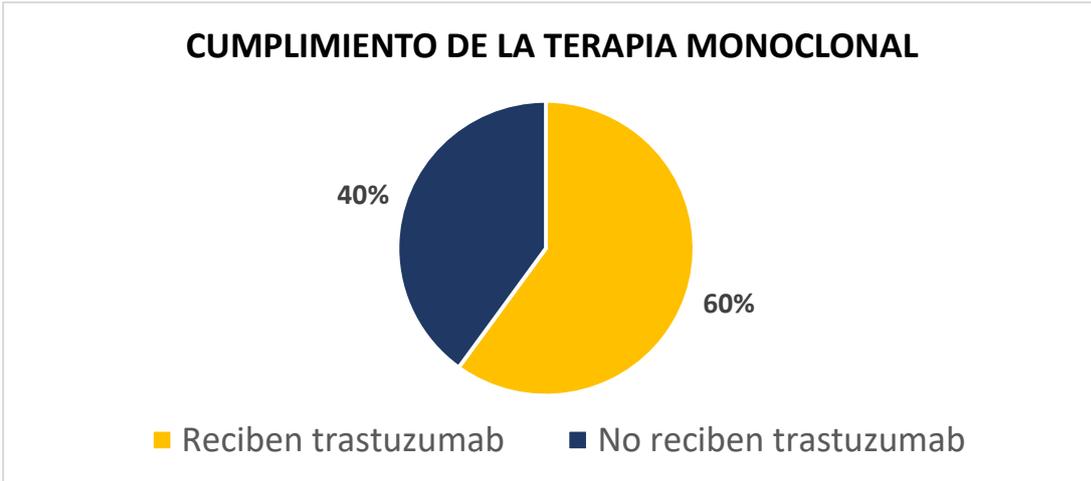
3.2. Resultados N°2

3.2.1. Cumplimiento de la terapia monoclonal (trastuzumab).

Se trabajó con las historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo correspondientes a los años 2010 y 2011, puesto que de estos pacientes se determinó la supervivencia. La muestra total fue de 10 historias clínicas, de las cuales 6 correspondían al año 2010 y 4 al año 2011. A partir de esta muestra se trabajó para valorar el cumplimiento del tratamiento monoclonal, el número de ciclos cumplidos y el tiempo de tratamiento.

3.2.1.1. Frecuencia y porcentaje del cumplimiento de la terapia monoclonal.

De las 10 historias clínicas de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo se obtuvo que 6 recibieron terapia monoclonal con trastuzumab conjuntamente con la quimioterapia y/o radioterapia. De las 6 historias clínicas solo 5 recibieron la terapia biológica de mantenimiento que consistía en un año de trastuzumab cada 21 días. Por lo tanto, el porcentaje de cumplimiento de la terapia monoclonal con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan HER2 es del 60%, mientras que en un 40% de dichas pacientes no recibieron la terapia monoclonal. Grafica N°8.



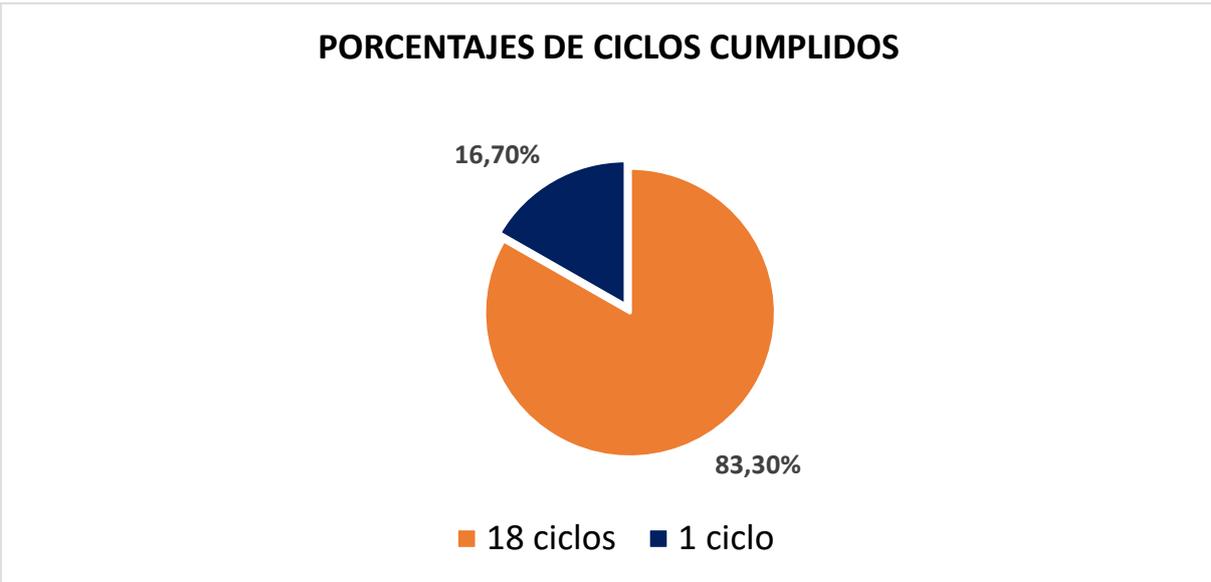
Gráfica N°8: Cumplimiento de la terapia monoclonal.

Fuente: Ficha de observación

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

3.2.1.2. Frecuencia y porcentaje del número de ciclos cumplidos.

De los 6 pacientes que recibieron trastuzumab complementario al tratamiento antineoplásico, 5 cumplieron con el esquema recomendado por las guías de la NCCN al haber recibido al menos 18 ciclos de trastuzumab. La paciente restante, recibió solo 1 ciclo de quimioterapia + trastuzumab, y no volvió acudir, además de que falleció a los 8 meses de recibir el único ciclo. Por lo tanto, tenemos que el 83,3% de las pacientes que recibieron trastuzumab recibieron 18 ciclos, y que el 16,7% recibió una única dosis. Gráfica N°9.



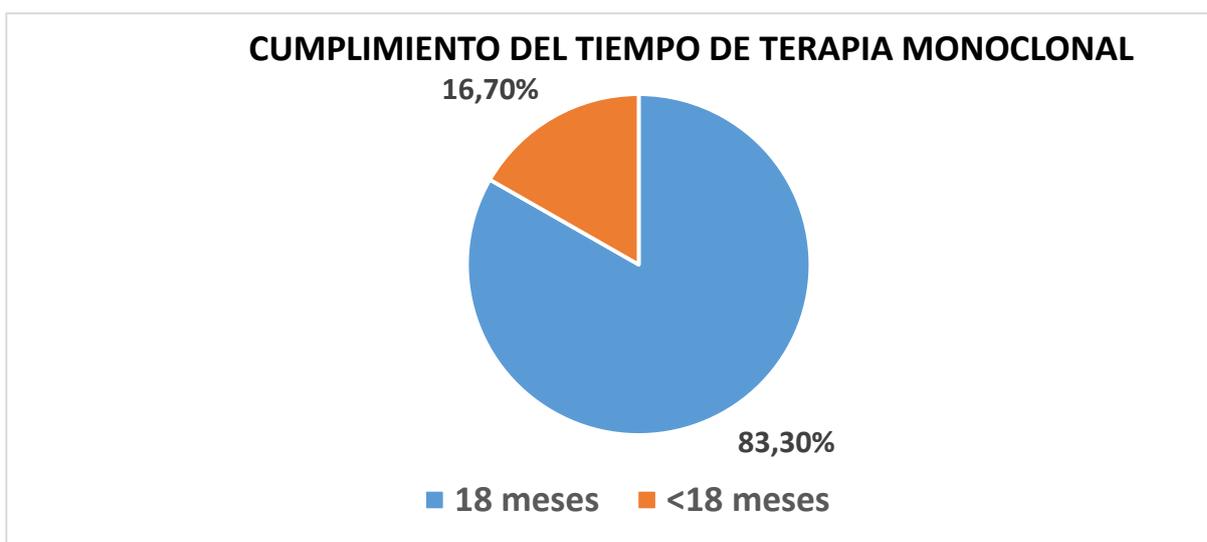
Gráfica N°9: Porcentajes de ciclos cumplidos.

Fuente: Ficha de observación

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

3.2.1.3. *Tiempo en tratamiento monoclonal.*

En cuanto al tiempo de tratamiento monoclonal vemos que 5 pacientes cumplieron con el tiempo de tratamiento esperado y que 1 paciente no lo hizo, esta paciente tenía un diagnóstico inmunohistoquímico triple positivo. La causa por la cual esta última no acudió después del primer ciclo de trastuzumab, según detalle de historia clínica registrada en el sistema de SOLCA-Loja, hacía referencia que la paciente no tenía los recursos económicos para continuar tratamiento. Por lo tanto el 83,3% cumplió el tratamiento monoclonal por el tiempo recomendado, mientras que el 16,7% no lo cumplió. Gráfica N°10



Gráfica N°10: Cumplimiento del tiempo de terapia monoclonal.

Fuente: Ficha de observación

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

3.3. Resultado N°3

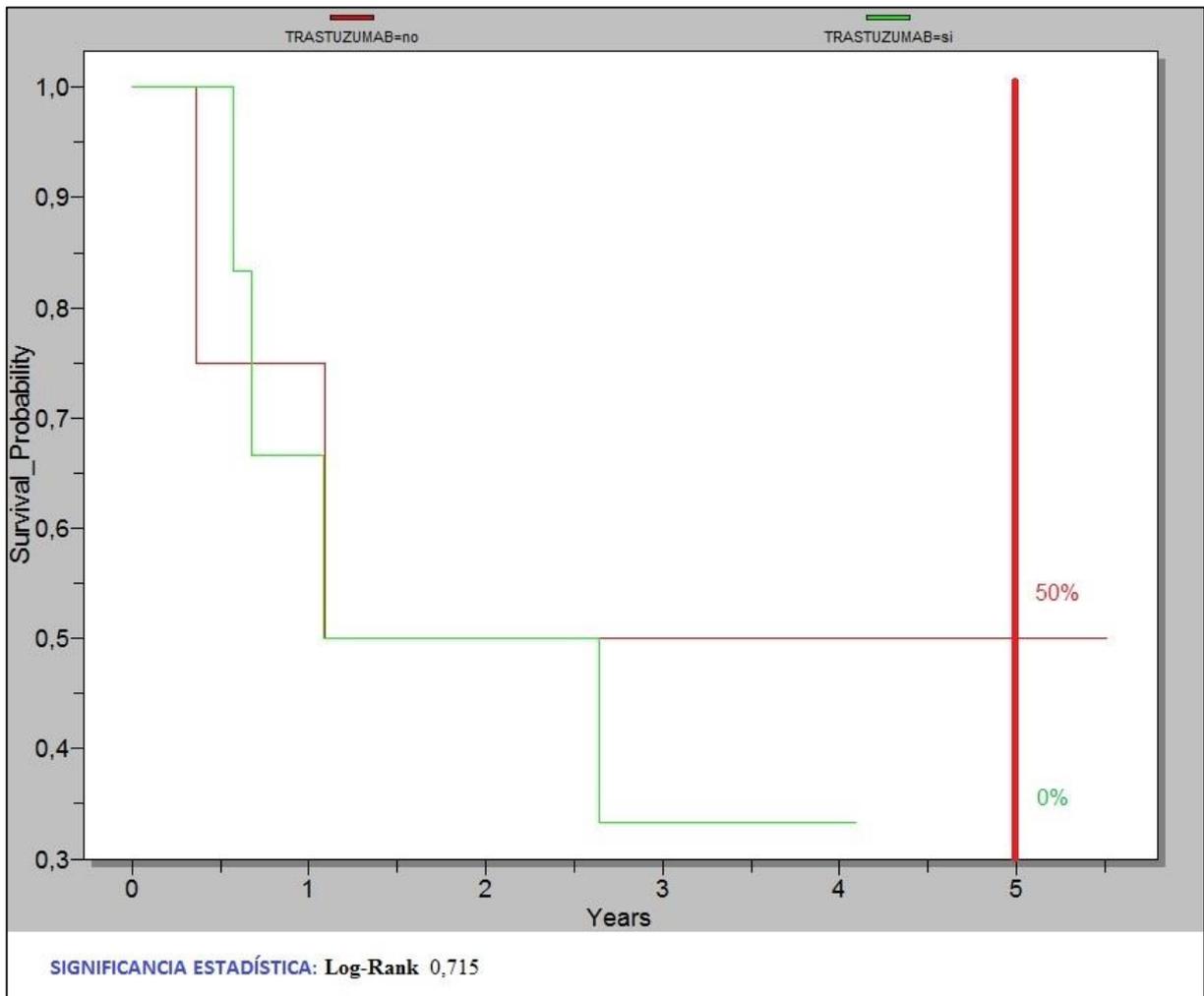
3.3.1. Supervivencia a 5 años

La supervivencia global a 5 años de los pacientes que si recibieron el tratamiento con trastuzumab fue del 0 %, y la de los pacientes que no recibieron trastuzumab fue del 50%.

De las 6 pacientes que si recibieron el es importante señalar que las pacientes que no recibieron trastuzumab en 2 de ellas la historia clínica se detallaba que se les realizó la mastectomía radical modificada y una lumpectomía, además que se debe considerar que estos pacientes tenían un estadiaje clínico II, es decir temprano, por lo cual la cirugía era factible.

Con el método de Kaplan Mier se pudo evidenciar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que cumplieron el tratamiento y las que no. Se observa que las pacientes que si recibieron el trastuzumab tienen una supervivencia máxima de 4,09 años, mientras que las que no lo recibieron tuvieron una supervivencia máxima de 5.50 años meses,

estos resultados con una significancia estadística según el Log Rank $p=0,71$. Ver Gráfica N°11.



Gráfica N°11: Representación gráfica de la supervivencia a 5 años según el cumplimiento del tratamiento monoclonal.

Fuente: Ficha de observación. Programa informático "SPSS".

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo.

CAPITULO 4

DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y ANÁLISIS

En cuanto al grupo de edad más afectado con cáncer de mama, los datos obtenidos en este presente estudio concuerdan con los datos ofrecidos por la CDC y la American Cancer Society en donde se evidencia que los grupos etarios más comúnmente diagnosticados con cáncer de mama son los >40 años. Pese a que la máxima incidencia está por encima de los 40-50 años, aproximadamente un 10% se diagnostica en mujeres menores de 40 años. (Santaballa, Cáncer de mama, 2015) (American Cancer Society, 2014) (CDC, 2015)

En cuanto al nivel de nivel de instrucción, pese a que este no se lo considera como un factor de riesgo para cáncer de mama, se puede asociar a que el desconocimiento o falta de costumbre de realizarse un autoexamen de mama, no permite detectar tempranamente alguna alteración en la glándula mamaria y por tanto esto conduce a un diagnóstico de cáncer en estadios avanzados.

Respecto a la ocupación, este estudio mostró que la mayor parte de las pacientes se dedican a quehaceres domésticos, esta ocupación como tal no está dentro de los factores de riesgo ocupacionales asociados al cáncer de mama. Además, el que exista predominio por esta ocupación en la presente investigación, no se correlaciona con los hallazgos obtenidos en el estudio: "Ocupación, exposición laboral a radiaciones electromagnéticas y cáncer de mama", en donde el cáncer de mama en las mujeres muestra un claro predominio por los primeros sectores profesionales: profesionales y técnicos, dirección y administración y contables y oficinistas. (Pollán, 2001)

Respecto al estadio clínico más frecuente encontrado al analizar las historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama con diagnóstico inmunohistoquímico realizado en SOLCA-Loja en el periodo 2010-2014, se obtuvo que el más frecuente fue el estadio III, representado con el 35,1%, lo que no se correlaciona con las fuentes bibliográficas que han sido de base este estudio, puesto que en ellas se menciona que el 61% de canceres es diagnosticado en estadio temprano, mientras que únicamente el 5% se diagnostica en estadio metastásico. (American Society of Clinical Oncology, 2015)

El cáncer de mama HER2 positivo representa el 24,6% de todos los canceres diagnosticados en SOLCA-Loja en el periodo 2010-2014, lo que se correlaciona con la bibliografía en donde se menciona que alrededor del 20% de canceres expresan receptores HER2. (Dawood, 2010) (Cancer Research UK, 2014) En cuanto al cáncer de mama triple negativo, en el presente estudio representa el 21,9% de los canceres de mama, lo cual se relaciona e incluso supera al porcentaje de frecuencia que la bibliografía contempla, el cual oscila entre el 10 al 20% para estos canceres que son de mal pronóstico. (Breastcancer.org, 2013)

Respecto a la supervivencia y la efectividad del tratamiento monoclonal con trastuzumab, los resultados no tuvieron el grado de significancia estadística esperada. En términos generales y concluyentes se podría decir que el uso del trastuzumab aparentemente no mejora la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo diagnosticadas y tratadas en SOLCA-Loja, lo que sería contradictorio a la bibliografía obtenida, en donde se señala que las pacientes tratadas con trastuzumab tienen una supervivencia del 84% frente a una del 73,7% de aquellas en las que no se lo usó. (Perez, 2014)

Tabla 8. Comparación de la supervivencia a 5 años obtenida con otros estudios.

	(Shaheenah, 2010)	(Perez, 2014)	Resultados del presente estudio
NUMERO DE MUESTRA	n=372	n=4046	n=10
Quimioterapia + Trastuzumab	29,7%	84%	33,3%
Quimioterapia + Trastuzumab	14,5%	73,7%	50%
SIG. ESTADÍSTICA p=	0,0001	0,001	0.715

Fuente: (Shaheenah, 2010) (Perez, 2014)

Elaboración: Rodrigo Cueva Tutillo

Dentro del análisis de la supervivencia obtenida, es importante considerar que de las pacientes fallecidas que recibieron el trastuzumab el 50% tenía un estadio IV, el 25% tenía un estadio IIIB y el otro 25% con un estadio IIB. Por lo tanto, un estadio clínico avanzado (IIIB) y metastásico (IV) influyó en la efectividad del tratamiento monoclonal y por ende en la supervivencia del cáncer de mama, sobretodo el metastásico, el cual tiene un pronóstico del 14% a 5 años. (Schott, 2015) (NIH, 2016)

Cabe resaltar como hallazgo, que en el análisis realizado a las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas con trastuzumab y que fallecieron, fue el evidenciar que las pacientes con estadio IV no tenían ninguna instrucción académica, y que la del estadio IIIB alcanzó un nivel de preparación media, por lo tanto y pese a no ser un factor de riesgo como se mencionó anteriormente, el nivel de instrucción puede influir en la falta de detección precoz del cáncer, ya que pacientes con un nivel bajo de instrucción podrían desconocer cómo detectar una anomalía en sus senos y/o cuando acudir al médico ante un hallazgo.

Otro aspecto que se evidenció en el análisis de la baja supervivencia obtenida es que de las 4 pacientes con cáncer de mama HER2 en las que no se usó el trastuzumab, en 2 de ellas, el cáncer de mama no fue tan invasivo y se lo detectó en estadios tempranos. Es así, que en dichas pacientes no hubo contraindicación para realizar la mastectomía radical en una de ellas, y en la otra una lumpectomía. Se hizo el seguimiento de dichos casos a través de la revisión completa de sus controles, y se vio que la biopsia dio bordes negativos y hasta la

fecha de culminación del presente estudio no presentaron recidiva del cáncer. Es más, estas pacientes aún han acudido a controles en SOLCA-Loja, con lo que se puede concluir que una detección temprana del cáncer de mama permite su manejo y resolución oportuna.

En cuanto a las 2 restantes, una fue diagnosticada en estadio IV y otra en IIIC. Estas no recibieron el trastuzumab complementario al tratamiento antineoplásico que sí se les administró. La del estadio IV, cumplió con la quimioterapia por 6 ciclos cada 21 días y sin embargo fallece a 4 meses de terminar dicho esquema. La de estadio IIIC, recibió un ciclo de quimioterapia y fallece al mes de haber recibido dicha dosis. Se revisó detenidamente estas dos historias clínicas, para determinar si una de las causas por las cuales no se dio el tratamiento con trastuzumab era la presencia de una patología cardíaca que es en donde no se lo administra, sin embargo no se logró determinar que haya sido este el motivo para no haberlo administrado. La causa que se atribuye a esta falta de asociación del tratamiento monoclonal a la quimioterapia, fue que las pacientes no contaban con los recursos económicos respectivos para la adquisición del trastuzumab.

Por tal razón, se rechaza la hipótesis de la presente investigación por no haberse logrado su comprobación a través de los resultados obtenidos. Sin embargo, no se puede aseverar que en los nuevos pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, que en estos últimos años han sido diagnosticados y son tratados con trastuzumab, no vaya a existir una mejor sobrevida en ellos.

CONCLUSIONES

- Respecto a la caracterización de los pacientes con cáncer de mama diagnosticadas por inmunohistoquímica en SOLCA-Loja en el periodo 2010-2014, el grupo etarios con mayor frecuencia de cáncer de mama fue 45 a 49 años. El nivel de instrucción más frecuente registrado fue el analfabetismo. La provincia del Ecuador con mayor frecuencia y porcentaje de cáncer de mama es la provincia de Loja, y el lugar de residencia más frecuente fue el cantón Loja. La ocupación más frecuente de las pacientes es quehaceres domésticos. El estadio clínico más frecuente al momento del diagnóstico es el estadio III. El cáncer de mama HER2 positivo representa el 24,6% y el triple negativo el 21,9% de todos los canceres diagnosticados en SOLCA-Loja en el periodo 2010-2014.
- En cuanto al cumplimiento de la terapia monoclonal con trastuzumab, el 60% de las pacientes con cáncer HER2 positivo diagnosticadas en SOLCA-Loja en el periodo 2010-2011 cumplieron con la terapia monoclonal con trastuzumab por el tiempo y el número de ciclos recomendados.
- Respecto a la supervivencia global a 5 años de los pacientes que si recibieron el tratamiento con trastuzumab, esta fue del 33,3% y la de los pacientes que no recibieron trastuzumab es del 50%.

RECOMENDACIONES

- Al personal de salud del Instituto del cáncer SOLCA-Loja recomiendo a partir de ahora en adelante realizar la clasificación TNM y estadiaje acorde al 7mo Manual de Estadificación del cáncer del Comité conjunto americano en Cancer 2010 para poder establecer un adecuado diagnóstico y tratamiento acorde al estadio del paciente. Además que permitirá una buena caracterización de las pacientes al momento de realizar estudios investigativos como el presente.
- Debido a que el cáncer detectado en etapas avanzadas tiene un mal pronóstico, a la Titulación de Medicina de la UTPL en coordinación con el Instituto de Cancer SOLCA núcleo de Loja, se recomienda ejecutar campañas de prevención del cáncer de mama así como de diagnóstico oportuno del mismo, a objeto de reducir la frecuencia de detección en estadios avanzados y poder iniciar un manejo oportuno, y lograr aumentar la tasa de sobrevivida en la región sur del país, tanto Loja, El Oro y Zamora Chinchipe
- Al personal médico de SOLCA-Loja se recomienda crear un protocolo de seguimiento y control para el adecuado cumplimiento de la terapia monoclonal con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
- Crear un protocolo de uso de trastuzumab, para lograr que el cien por ciento de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y que no tengan contraindicación, reciban esta terapia monoclonal.
- Al personal médico de SOLCA-Loja y/o a la Titulación de medicina de la UTPL se recomienda continuar con este estudio de supervivencia en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en tratamiento con trastuzumab en un periodo de cinco años y comparar los resultados con el presente estudio.

BIBLIOGRAFIA

- American Cancer Society. (09 de Septiembre de 2014). *¿Cómo se clasifica el cáncer de seno?* Obtenido de American Cancer Society:
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno-early-classifying>
- American Cancer Society. (25 de Septiembre de 2014). *Breast Cancer*. Recuperado el 26 de Mayo de 2016, de American Cancer Society:
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>
- American Cancer Society. (2015). *Cancer Facts & Figures*. Atlanta: American Cancer Society.
- American Society of Clinical Oncology. (Agosto de 2015). *Cáncer de mama - Estadísticas*. Recuperado el 9 de Mayo de 2016, de Cancer.Net: <http://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estad%C3%ADsticas>
- Balduzzi, S. (12 de Junio de 2014). *Efficacy and safety of trastuzumab in metastatic breast cancer*. Obtenido de Cochrane:
http://www.cochrane.org/CD006242/BREASTCA_efficacy-and-safety-of-trastuzumab-in-metastatic-breast-cancer
- Bleiweiss, I. (19 de Diciembre de 2013). *Pathology of breast cancer*. Recuperado el 30 de Mayo de 2015, de UpToDate:
https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+0h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/pathology-of-breast-cancer?source=search_result&search=Pathology+of+breast+cancer&selectedTitle=1~150
- Breastcancer.org. (01 de Diciembre de 2013). *Apariencia y comportamiento del cáncer de mama triple negativo*. Recuperado el 24 de 06 de 2016, de Breastcancer.org:
http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/triple_negativo/comportamiento
- Brunton, L. (2012). *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. México: McGrawHill.
- Cancer Research UK. (2 de Agosto de 2014). *Biological therapy for breast cancer*. Obtenido de Cancer Research UK: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/breast-cancer/treatment/biological-therapy-for-breast-cancer#OD3y6THLv4GdjAxo.99>
- CDC. (15 de Diciembre de 2015). *Riesgo de cáncer de mama por edad*. Recuperado el 07 de Mayo de 2016, de Centros para el control y la prevención de enfermedades:
<http://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/statistics/age.htm>
- Cueva, P., & Yépez, J. (2014). *Epidemiología del Cáncer en Quito* (Décimoquinta ed.). Quito, Pichincha, Ecuador: Aheditorial.

- Dawood, S. (1 de Enero de 2010). *Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutionalbased review*. Obtenido de JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY:
<http://jco.ascopubs.org/content/28/1/92.full?sid=21e2c1a8-1ff3-4a77-9cab-1916479acc1c>
- DeVita, V., Lawrence, T., & Rosenberg, S. (2011). *DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology* (Novena ed.). Philadelphia: LWW Health Library.
- Edge, S., Byrd, D., & Compton, C. (2010). *AJCC Cancer Staging Manual. Breast* (7th ed.). New York: American Joint Committee on Cancer.
- Elmore, J. (3 de Febrero de 2015). *Screening for breast cancer: Strategies and recommendations*. Recuperado el 3 de Junio de 2015, de UpToDate:
https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+0h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations?source=search_result&search=Screening+for+breast+cancer%3A+Strategies+and+recommendations&selectedTitle=1
- Forman, D. (2014). *Cancer Incidence in Five Continents Vol. X*. Francia: Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- GLOBOCAN. (2012). *Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Recuperado el 28 de Mayo de 2015, de GLOBOCAN:
<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp#INCIDENCE>
- Hayes, D. (2 de Enero de 2014). *Tumor node metastasis (TNM) staging classification for breast cancer*. Recuperado el 30 de Mayo de 2015, de UpToDate:
https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+0h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-classification-for-breast-cancer?source=search_result&search=Tumor+node+metastasis+%28TNM%29+staging+classification+for+breast+can
- Instituto del Cáncer SOLCA Loja. (16 de Julio de 2009). *Una historia de Solidaridad Humana*. Recuperado el 8 de Junio de 2015, de Solca Loja:
<http://www.solcaloja.med.ec/index.php/historia>
- Jemal, B. (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61-69.
- Kumar, V., & Abbas, A. (2013). *Patología estructural y funcional*. España: Elsevier Saunders.
- Lippman, M. (2012). Cáncer de mama. En D. Longo, *Harrison Principios de Medicina Interna* (págs. 754-763). México D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores.
- Longo, D. (2012). *HARRISON Principios de Medicina Interna* (18^{va} ed., Vol. 1). Mexico: McGrawHill.

- NCCN. (16 de Julio de 2015). *National Comprehensive Cancer Network*. Recuperado el 7 de Agosto de 2015, de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- NCI. (3 de Abril de 2015). *Breast Cancer Treatment*. Recuperado el 10 de Junio de 2015, de National Cancer Institute: <http://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq>
- NIH. (24 de Marzo de 2016). *Información sobre los estadios del cáncer de mama*. Recuperado el 30 de Mayo de 2016, de Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU.: http://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq#section/_1136
- OPS. (10 de Octubre de 2012). *Cancer de Mama en la Americas*. Recuperado el 14 de Junio de 2015, de Organizacion Panamericana de la Salud: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=17926&Itemid=270&lang=es
- Perez, E. (20 de Octubre de 2014). *Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831*. Recuperado el 06 de Marzo de 2016, de JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY: <http://jco.ascopubs.org/content/early/2014/10/14/JCO.2014.55.5730.full.pdf+html>
- Pinto, A. (01 de Agosto de 2013). *Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: Delivery, duration and combination therapies*. Obtenido de The Breast: [http://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(13\)00164-1/abstract](http://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(13)00164-1/abstract)
- Pollán, M. (2001). *OCUPACIÓN, EXPOSICIÓN LABORAL A RADIACIONES ELECTROMAGNÉTICAS Y CÁNCER DE MAMA*. Madrid: Rumagraf, S.A.
- Ruddy, K., & Partridge, A. (30 de Junio de 2014). *Approach to the patient following treatment for breast cancer*. Recuperado el 29 de Mayo de 2015, de UpToDate: https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+0h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/approach-to-the-patient-following-treatment-for-breast-cancer?source=search_result&search=Approach+to+the+patient+following+treatment+for+breast+cancer&selectedTitl
- Santaballa, A. (24 de Marzo de 2015). *Cáncer de mama*. Recuperado el 05 de Mayo de 2016, de SEOM: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz/cancer-de-mama?format=pdf>
- Santaballa, A. (24 de Marzo de 2015). *Cáncer de Mama*. Recuperado el 3 de Junio de 2015, de Sociedad Española de Oncología Médica: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz/cancer-de-mama>

Schott, A. (9 de Junio de 2015). *Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer*. Recuperado el 15 de Junio de 2015, de UpToDate:
https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+0h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/systemic-treatment-for-her2-positive-metastatic-breast-cancer?source=search_result&search=Systemic+treatment+for+HER2&selectedTitle=1~150

Shaheenah, D. (01 de January de 2010). *Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review*. Obtenido de JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY:
<http://jco.ascopubs.org/content/28/1/92.long>

ANEXOS

ANEXO N°1. Solicitud al director del Hospital de SOLCA núcleo de Loja para la recolección de datos.



UTPL
UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA



Loja, 06 de agosto de 2015

Sr. Dr.
José Molina Manzano
Director del Hospital de SOLCA núcleo de Loja

Sea la presente portadora de un atento y cordial saludo, a la vez es propicia la ocasión para desearle éxitos en sus funciones encomendadas.

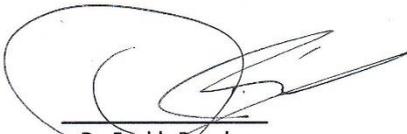
El motivo de la presente es para solicitarle de la manera más comedida se me autorice la recolección de datos para el desarrollo de la siguiente investigación que se llevará a cabo en su Hospital: **"Cumplimiento de la Terapia monoclonal en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Instituto del cáncer SOLCA núcleo de Loja y su relación con la supervivencia durante el 2010 al 2014"**.

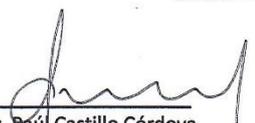
El tiempo de recolección será de 1 mes aproximadamente a partir del martes 11 de agosto del presente año en horario de 7h00 a 15h00. Los datos necesarios se encuentran registrados en el área de "Registro de Tumores" del hospital y otra parte de la información se halla en las historias clínicas de las pacientes, cuya visualización es a través del sistema que mantiene actualmente la institución. Por ello, solicito a la vez autorice al Jefe de Sistemas Ing. José Riofrío, para que se me cree un usuario exclusivamente de lectura para ingresar al sistema y poder recolectar la información requerida desde el 24 de a.

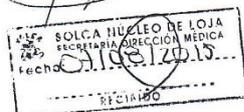
Sin otro particular, me suscribo de usted, agradeciendo por la atención favorable que sabrá dar a la presente.

Atentamente.-


Rodrigo Cueva Tutillo
ESTUDIANTE UTPL - ESCUELA DE MEDICINA
CI: 110434471-6


Dr. Freddy Paredes
DOCENTE UTPL - ESCUELA DE MEDICINA
DIRECTOR DE LA INVESTIGACIÓN

Recibido
07/08/2015
R. C. Cueva Tutillo

Dr. Paul Castillo Córdova
DOCENTE UTPL - ESCUELA DE MEDICINA
COORDINADOR DE LA INVESTIGACIÓN



07.08.2015
12:20:01

Dr. Paredes
Dirección
P.T.L.
Se otorga
autorización
07 Ago 2015

