

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



Proyecto de investigación para obtener el Título de Médico Especialista en
Anatomía Patológica.

Modalidad: Residencia Médico

**Expresión de la proteína HER 2 como factor de riesgo para
metástasis ganglionar en pacientes con cáncer gástrico del
Hospital Víctor Lazarte Echegaray**

AUTOR:

M.C Eliani Leydi Silvana Pérez Morán

ASESOR:

Dra Lita Díaz Lozano

2019

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. GENERALIDADES:

1. TÍTULO

Expresión de la proteína HER 2 como factor de riesgo para metástasis ganglionar en pacientes con cáncer gástrico del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

2. PERSONAL INVESTIGADOR:

2.1 AUTOR:

Eliani Leydi Silvana Pérez Morán
Residente del 3er año de Anatomía patológica de la unidad de segunda especialización de la Universidad Privada Antenor Orrego.

2.2 ASESOR:

Doctora Lita Díaz Lozano.
Médico asistente del Servicio de Anatomía Patológica. Docente de la Escuela de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

3. AREA DE INVESTIGACION:

Facultad de Medicina Humana - Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

4. LINEA DE LA INVESTIGACIÓN:

Enfermedades crónicas del adulto.

5. INSTITUCIÓN Y LOCALIDAD A DESARROLLAR EL PROYECTO:

Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Provincia Trujillo.

6. FECHA PROBABLE DE INICIO Y TERMINACIÓN:

- **Inicio:** 2 de junio del 2018.
- **Culminación:** 2 de junio del 2019.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN:

RESUMEN:

Se llevará a cabo un estudio con la finalidad de determinar si la expresión de la proteína HER2 es factor de riesgo en metástasis ganglionar en ptes con cáncer gástrico del Hospital Víctor Lazarte Echegaray; estudio será analítico, observacional, prospectivo, de casos y controles. Su población estará conformada por ptes con cáncer gástrico que fueron atendidos en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período de junio 2018 - junio 2019, que cumplieron los criterios de selección. En el análisis estadístico se utilizará (X^2) de variables cualitativas; se consideran significativas si existe la posibilidad de llegar a equivocarse con un valor menor al 5% ($p < 0.05$). ya que el presente estudio evaluará la relación de variables usando un diseño de casos y controles; se obtendrá el odds ratio que ofrecen la expresión de proteína HER 2 en relación a metástasis ganglionar. Se realizará el intervalo de confianza al 95% según el correspondiente estadígrafo.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El carcinoma de estómago (GC) sigue ocupando el cuarto lugar de neoplasias malignas más comunes en el mundo (989,600 casos nuevos por año) y sigue siendo la segunda causa de muerte (738,000 muertes por año) de todas las neoplasias malignas en todo el mundo. La enfermedad se vuelve sintomática en una etapa avanzada. La supervivencia a 5 años es buena en Japón, donde alcanza el 90%. En los países europeos, las tasas de supervivencia varían de 10% a 30%. La alta tasa de supervivencia se logra probablemente mediante un diagnóstico temprano apoyándonos con endoscopias y resección temprana consecutiva del tumor¹.

La incidencia muestra amplia variación geográfica. Más del 50% de los nuevos casos ocurren en países en desarrollo. Existe una variación de 15 a 20 veces en el riesgo entre las poblaciones de alto y bajo riesgo. Las áreas de más riesgo son Asia oriental (Japón, China), Europa oriental, América (sur y central). Las áreas de bajo

riesgo son Asia (Sur), África (Norte y Este), América (Norte), Nueva Zelanda y Australia².

“En Perú en un estudio de prevalencia se incluyeron 3 568; 51,5% eran hombres y 48,5% eran mujeres; la media de edad fue 63,9 años, 60,07% tenían 60 años o más. Se halló que 33,6% tenía adenocarcinoma de tipo intestinal, 18,7% tenía carcinoma de tipo difuso y 4,1% tenía linfoma gástrico primario. Para evaluar la tasa de mortalidad se incluyeron 6 069 registros de pacientes del RHV, la tasa de mortalidad nacional fue de 10,3 por cada 100 000 habitantes y las regiones con mayor mortalidad fueron Huánuco, Huancavelica y Junín³.

En Trujillo, entre los años 2017 y 2018, según registro del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, se encontró una incidencia de cáncer de estómago de 45 casos de 6000 muestras gástricas⁴.

En las últimas décadas se han observado reducciones constantes en la incidencia de cáncer gástrico. Esta tendencia se aplica particularmente a pacientes jóvenes con cáncer gástrico no esporádica, esporádica e intestinal, según se informa en el análisis japonés. En un estudio EE. UU diferencia las subpoblaciones de raza y edad, y el sitio anatómico del cáncer gástrico del cuerpo, que tienen una tendencia en aumento. Sin embargo, la incidencia general de cáncer gástrico disminuyendo puede explicarse por mejores hábitos de higiene, alimentos mejor conservados y una alta ingesta de frutas y vegetales frescos, y por erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)⁵.

Tras los primeros estudios, ahora está claro que el HER2 se expresa en muchos tejidos, incluyendo la mama, tracto gastrointestinal, riñones y el corazón. Su función principal en estos tejidos es promover la proliferación celular y suprimir la apoptosis, lo que puede facilitar el crecimiento celular excesivo incontrolado y la tumorigénesis.

Con la comprensión cada vez mayor de la biología molecular del HER2 y la disponibilidad de análisis genómicos y proteínicos, ahora se ha reconocido que el

HER2 está implicado en otros tipos de cáncer, en particular el cáncer gástrico y su positividad se asocia con resultados mayores de metástasis ganglionar y peor pronóstico ⁶.

A pesar de la prevalencia indicada en el HVLE, no se ha podido llegar a tener una estadística de la relación de Expresión de la Proteína HER 2 como factor de riesgo para metástasis ganglionar en pacientes con cáncer gástrico, debido que este marcador se realiza solo en las muestras de biopsia de mama.

Problema:

¿Es la expresión de la proteína HER2 factor de riesgo para metástasis ganglionar en pacientes con cáncer gástrico del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray?

2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Yan Y, et al (China, 2015); se desarrolló un estudio para verificar la relación que hay en la expresión de la proteína de HER 2 y el pronóstico de pacientes con cáncer gástrico en un estudio de casos y controles retrospectivo el que estuvo conformado por 67 pacientes; donde observaron que la frecuencia de proteína fue de 16.4%; se verificó una correlación significativa entre la presencia de proteína HER 2 y el mal pronóstico de los pacientes (0.05) así como con la presencia de metástasis ganglionares; (OR=1.384, 95.0% CI: 1.142-1.897 P=0.005)⁷.

He C, et al (China, 2013); llevaron a cabo un estudio con la finalidad de verificar la asociación entre la expresión de la proteína HER 2 y el pronóstico de ptes con diagnóstico de cáncer gástrico utilizando un estudio retrospectivo de casos y controles en 197 ptes; obteniendo una frecuencia de expresión de la proteína de 15.7%; se observó que la frecuencia de expresión de la proteína fue de 26.4% en el grupo con metástasis ganglionar y la frecuencia en el grupo sin metástasis ganglionar fue de 7.14% OR= 3.42 IC 95% 1.54 – 5.23) (p=0.0021)⁸. Se realizó mediante test de χ^2

Park J, et al (China, 2015); se propusieron estudiar si la expresión de la proteína HER2 tiene influencia en el pronóstico de pacientes con diagnóstico previo de cáncer gástrico por medio de un diseño de casos y controles retrospectivo, que incluyeron a 813 pacientes; concluyendo una frecuencia de expresión de la proteína de 11,7%; observando que la frecuencia de la proteína fue de manera significativamente > en el grupo de pacientes con metástasis linfáticas; 21% versus 7% en pacientes sin metástasis ganglionar; (OR, 2.286; p = 0.002)⁹. Se realizó mediante test de χ^2

Figuerola B. et al (España, 2015); llevaron a cabo un estudio para establecer el grado en que se repite la expresión del HER-2 en cáncer gástrico avanzado en correlación con sus características clínicas y anatomopatológicas; a través de un estudio prospectivo, observacional de una serie de casos consecutivos; “se estudiaron 45 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico; fueron 40 pacientes, 23 hombres y 17 mujeres (relación 1.3:1). La edad promedio fue 52.77 ± 13.7 años (rango 23-80). Catorce de 40 (35%) carcinomas expresaron la proteína HER2/neu; por etapa clínica tuvo una expresión de: 33%, 36%, 45% y 26%”; se describe una asociación con la presencia de metástasis ganglionares (p=0.035)¹⁰.

3. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO:

El empleo de las técnicas de valoración inmunohistoquímica actualmente constituyen un complemento indispensable al examen anatomopatológico habitual; debido a que ofrecen un alcance mucho más fidedigno en cuanto a la tipificación de los tejidos incluyendo el reconocimiento de tipos celulares con patrones estructurales específicos sobre los que es posible realizar intervenciones farmacológicas efectivas; en este sentido con las técnicas disponibles en nuestra realidad sanitaria actualmente es posible poner en evidencia la expresión de la proteína HER 2 en el tejido en estudio; habiéndose documentado la asociación entre la presencia de este producto genómico y el pronóstico adverso en distintos tipos de neoplasias como las de mama y las de colón; resulta de interés analizar si esta asociación es aplicable también en los pacientes con cáncer gástrico; de manera puntual respecto al riesgo de desarrollar metástasis; al corroborar esta asociación el beneficio e importancia en cuanto a sus aplicaciones prácticas radica en que

permitirá diseñar de manera efectiva el plan terapéutico por el cirujano y clínico oncólogo, lo cual redundara en una mejor pronóstico para el paciente y la posibilidad de incrementar su supervivencia o la erradicación definitiva de la neoplasia; de este modo también será posible mejorar la administración de recursos sanitarios en estas enfermedades considerando la cronicidad de las enfermedades neoplásicas y la necesidad de estos pacientes en cuanto a sus requerimientos sanitarios permanentes.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos generales:

- Determinar si la expresión de la proteína HER 2 es factor de riesgo para metástasis ganglionar en pacientes con cáncer gástrico del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

4.2. Objetivos específicos:

- Verificar la frecuencia de expresión de la proteína HER 2 en pacientes con cáncer gástrico que hicieron metástasis ganglionar en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.
- Verificar la frecuencia de expresión de la proteína HER 2 en pacientes con cáncer gástrico que no hicieron metástasis ganglionar en el hospital Víctor Lazarte Echegaray.

5. MARCO TEÓRICO:

Cáncer gástrico:

El cáncer gástrico es el resultado de una mezcla de factores genéticos y ambientales. A pesar de la disminución de las tendencias en todo el mundo, debemos de seguir trabajando en la prevención de manera primordial. La atención primaria en la prevención debe incluir una alimentación saludable, terapia contra la bacteria de *Helicobacter Pylori*, quimio prevención y una detección temprana¹¹.

Los factores dietéticos impactan de manera importante en la carcinogénesis, especialmente en los casos de cáncer gastrointestinal. Los hábitos dietéticos saludables, es decir, elevar el consumo de verduras y frutas, una dieta mediterránea, baja en sodio, consumo de alcohol bajo o nulo y mantener un índice de masa corporal adecuado pueden estar asociados en la disminución de cáncer gástrico¹².

La endoscopia es el método de detección diagnóstica más sensible y específico. Sin embargo, la detección masiva para la detección temprana de cáncer gástrico es costosa y, por lo tanto, es recomendable sobre todo en aquellas regiones que tienen una incidencia alta, como Asia oriental, resultando sin sentido en regiones de baja incidencia, como América del Norte. Siempre teniendo en cuenta que la vigilancia mediante endoscopia debe realizarse una o dos veces por año en pacientes de riesgo¹³.

Para la planificación en el tratamiento del paciente con cáncer gástrico es obligatorio un enfoque multidisciplinario y debe incluir al menos como mínimo un médico cirujano, anatomopatólogo, gastroenterólogo, oncólogos y de radioterapia. En caso de intención curativa, la cirugía implica una extirpación total acompañado con una resección ganglionar completa D2¹⁴.

Metástasis ganglionar:

La (JGCA) Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico estandarizaron según el drenaje ganglionar y la ubicación del tumor la linfadenectomía regional. Dieciséis estaciones de ganglios linfáticos diferentes alrededores del estómago han sido reconocidas¹⁵.

Resección endoscópica de la mucosa en el tratamiento temprano por GC (T1aN0M0) y en la neoplasia intraepitelial puede proporcionar el mismo efecto que la resección quirúrgica tradicional. La esplenectomía es aceptable solo en el caso de la infiltración directa del cáncer del hilio esplénico. Los tumores gástricos avanzados con metástasis a distancia suelen ser incurables y se aconseja la resección paliativa para mejorar la calidad de vida, pero no se recomienda en pacientes asintomáticos¹⁶.

Proteína HER 2:

HER2 ha demostrado poseer propiedades predictivas para el tratamiento con el anticuerpo monoclonal Trastuzumab en el cáncer de mama, y el reciente ensayo ToGA ha mostrado características similares en el cáncer gástrico. Para el cáncer de mama, se encontró que HER2 era un factor pronóstico negativo muy temprano en 4, pero para el cáncer gástrico todavía no parece haber consenso, a pesar del hecho de que los primeros estudios que demostraron una asociación entre un estado positivo de HER2 y un pronóstico desfavorable ya aparecían hace años¹⁷.

El gen para la proteína HER2 es un protooncogén ubicado en el cromosoma 17. El gen HER2 codifica una proteína receptora de tirosina quinasa transmembrana de 185 kDa, que es una miembro de la familia HER (HER1-4)¹⁸.

Se ha encontrado que la amplificación y sobreexpresión de HER2 promueve la tumorigénesis y está involucrada en la patogénesis de varios cánceres humanos. Tanto en la amplificación génica como en la sobreexpresión de la proteína, se han demostrado resultados similares en una gran cantidad de estudios¹⁹.

Para el cáncer de unión gástrica o esofágica, la importancia pronóstica del estado de HER2 parece menos clara y se ha discutido recientemente en relación con la publicación de los resultados del ensayo ToGA 2. Se ha mencionado que la sobreexpresión de HER2 que conduce a un mejor pronóstico contrasta con estudios recientes que han demostrado una asociación entre los tumores positivos a HER2 y un resultado deficiente y una enfermedad agresiva²⁰

6. HIPOTESIS:

La expresión de la proteína HER 2 es factor de riesgo para metástasis ganglionar en pacientes con cáncer gástrico del H.V.L.E.

7. METODOLOGÍA.

7.1. Material:

7.1.1. Población:

Pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico que fueron atendidos en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período junio 2018- junio 2019, se divide en:

- Casos: pacientes con metástasis ganglionar.
- Controles: pacientes sin metástasis ganglionar

7.1.2. Criterios de selección:

- **Criterios de inclusión:**
 - Rango de edad de 40 a 70 años.
 - Sexo femeninos y masculinos.
 - Pacientes con H.C completas.
- **Criterios de exclusión:**
 - Pacientes que presenta otra neoplasia concomitante.
 - Pacientes con antecedente de otras neoplasias.
 - Pacientes con diagnóstico de Linfoma Gástrico.

- Pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia adquirida.

7.1.3. Muestra:

- **Unidad de Análisis**

Estará constituido por pacientes con cáncer gástrico que fueron atendidos en el Departamento de Anatomía patológica del H.V.L.E durante junio 2018– junio 2019, que deben cumplir los criterios anteriormente mencionados.

- **Unidad de Muestreo**

Representado por cada H.C de los pacientes con cáncer gástrico que fueron atendidos en el Departamento de Anatomía Patología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo junio 2018 – junio 2019, y que cumplan con los criterios de selección.

- **Tamaño Muestral:**

Se utilizaría: fórmula para estudios de casos y controles²¹:

$$n_1 = \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(C+1)P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{C * P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{C(P_1 - P_2)^2}; n_2 = Cn_1$$

$$P = \frac{P_1 + C * P_2}{C + 1} = \text{promedio ponderado de } P_1 \text{ y } P_2$$

n:	Número de casos
m	Número de controles
$Z_{\frac{\alpha}{2}}$: 1.96	Valor normal con error tipo I del 5% (para $\alpha = 0.05$)
Z_{β} : 0.842	Valor normal con error tipo II del 20% (para $\beta = 0.20$)
$p_1 = 0.26$	Proporción de casos expuestos al factor de riesgo ⁸ .
$p_2 = 0.07$	Proporción de controles expuestos al factor de riesgo ⁸ .

$c = 2$ Número de controles/caso.

Reemplazando:

$$n_1 = \frac{\left(1.96\sqrt{(2+1) * 0.133 * 0.867} + 0.842\sqrt{2 * 0.26(0.74) + 0.07(0.93)}\right)^2}{2(0.07 - 0.26)^2}$$

$$P = \frac{0.26 + 0.14}{3} = 0.133$$

$n_1 = 48$ casos

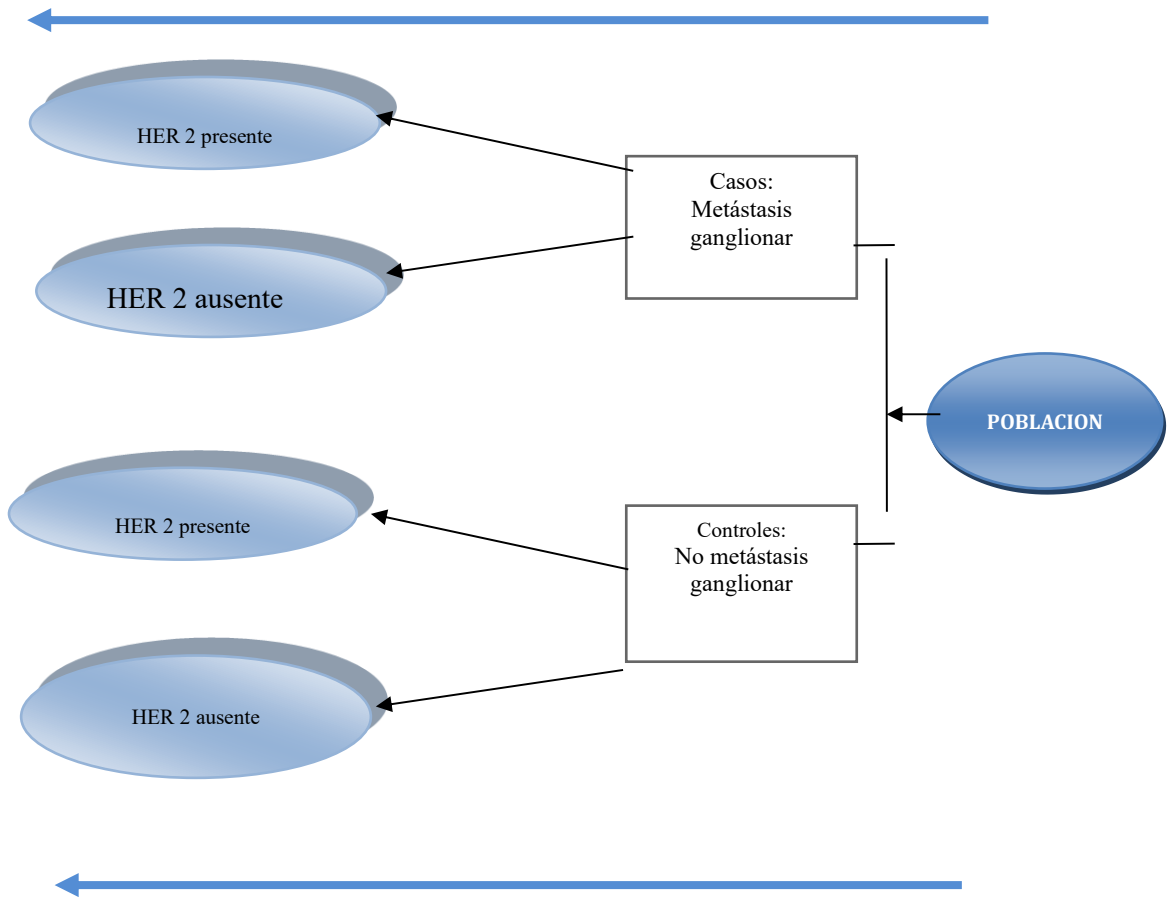
$n_2 = 96$ controles

7.1.4. Diseño de estudio

- **Tipo de estudio:**

El estudio es observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo, con diseño de casos y controles.

• **Diseño Específico:**
Diseño de casos de controles



7.1.5. Variables y escalas de medición

<u>VARIABLES</u>	<u>TIPO</u>	<u>ESCALA</u>	<u>INDICADORES</u>	<u>ÍNDICES</u>
DEPENDIENTE Metástasis ganglionar	Cualitativa	Nominal	Estudio anatomopatológico	Si – No
INDEPENDIENTE: Expresión de proteína HER 2	Cualitativa	Nominal	Estudio de inmunohistoquímica	Si – No

Definición de variables

Expresión de proteína HER 2: se observa mediante la expresión de la proteína HER2, que es un protooncogén ubicado en el cromosoma 17¹⁸.

Metástasis ganglionar de cáncer gástrico: Corresponde a los hallazgos anatomopatológicos de neoplasia maligna gástrica en la evaluación histológica de las cadenas ganglionares resecadas luego de la exploración quirúrgica⁹.

7.1.6. Proceso de captación de información.

Se solicitará la autorización en la unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación Académico del Hospital.

Ingresaron al estudio los pacientes con cáncer gástrico que fueron atendidos en el Departamento de Anatomía Patología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período junio 2018 – junio 2019, y que cumplan con los criterios de selección;

1. Verificar el diagnóstico de CIE 10 en los expedientes clínicos de los pacientes para definir la presencia o ausencia de cáncer gástrico con metástasis ganglionar; para luego proceder a seleccionar a los pacientes.
2. Revisar en la historia clínica el resultado de la evaluación inmunohistopatológica para verificar la expresión de la proteína HER 2 solicitadas a los pacientes.
3. Se colocará la información en las hojas de datos correspondientes hasta lograr completar la muestra de ambos grupos (Ver anexo 1).
4. Luego que se tuvieran las hojas de recolección de datos llenas, se proceder a recopilar la información y elaborar la base de datos.

7.1.7. Análisis e interpretación de la información

Los registros serán ingresados y procesados usando el paquete **IBM V SPSS 23**.

7.1.8. Estadística Descriptiva:

Obtendrá los datos de distribución de sus variables cualitativas, las cuales serán presentadas en las tablas y cuadros correspondientes.

7.1.9. Estadística Analítica

Se hará uso de la prueba Chi Cuadrado (X^2) para sus respectivas variables; serán consideradas significativas sus asociaciones si la posibilidad de equivocarse es < al 5% ($p < 0.05$).

7.1.10. Estadígrafo del estudio:

Se obtendrá el odds ratio (OR) de la expresión de proteína HER 2 en relación a la presencia de metástasis ganglionar.

Se realizará el cálculo del intervalo de confianza al 95 %.

7.1.11. Aspectos éticos:

Contará con la autorización del comité de investigación y ética de la Universidad Privada Antenor Orrego y del H.V.L.E, debido a que es un estudio de casos y controles; el proyecto seguirá los aspectos éticos de la declaración de Helsinki II²² en conjunto con la ley de salud (D.S. 006- 2007 – SA y 2006-SA y DS 017-2006-SA)²³

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Buckland G. Travier N, et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. 2015;137(3): 598 – 606.
2. Lin SH. Li YH, et al Salt processed food and gastric cancer in a Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(13): 5293 – 5298.
3. Tolentino C. Sobrevida de pacientes con cáncer gástrico en el Perú, 2009 – 2010. *Revista Panamericana de Salud Publica* 2015; 37: 133 – 139.
4. Oficina de estadística e informática del servicio de anatomía patológica del hospital Víctor Lazarte Echegaray. Junio del 2017 – junio del 2018.
5. Massarrat S. Stolte M. Development of gastric cancer and its prevention. *Arch. Iran Med*. 2014; 17(7): 514 – 520.
6. Narikazu B. HER2 – positive gastric cancer, Japan, *Gastric Cancer* (2014) 17;1-12.
7. Yan Y. Liu C, et al. HER2 – expression predicts poor outcome in early gastric cancer without lymph node metastasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015; 39(1): 121 – 6.
8. “He C. Shen Y, et al. Correlation of human epidermal growth factor receptor 2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(14): 2171 – 8”.
9. Park J, et al. Clinicopathological features and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer. *Oncology*, 2015; 88(3): 147 – 56.

10. Figueroa B. Relación entre la expresión de la proteína HER2/neu y las características clínico – patológicas del adenocarcinoma gástrico. España. 2015. Tesis.
11. Bertuccio; et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer*. 2014; 125(3): 666 – 673.
12. Camargo MC, Anderson WF, et al. Divergent trends for gastric cancer incidence by anatomical subsite in US adults. *Gut*. 2015; 60(12): 1644 – 1649.
13. Kang JH, Lee SI, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2014; 30(13): 1513 – 1518”.
14. Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR – 02): an open – label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1): 78 – 86.
15. Roy AC, Park SR, Cunningham D, et al. A randomized phase II study of PEP02(MM – 398), irinotecan or docetaxel as a second – line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro – oesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2015; 24(6): 1567 – 1573.
16. Im SA, Kim JW, Kim JS, et al. Clinicopathologic characteristics of patients with stage III/IV (M(0)) advanced gastric cancer, according to HER2 status assessed by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Diagn Mol Pathol*. 2014; 20: 94 – 100.
17. Kunz PL, Mojtahed A, Fisher GA, et al. HER2 Expression in gastric and gastroesophageal junction Adenocarcinoma in a US population:

clinicopathologic analysis with proposed approach to HER2 assessment. *Appl immunohistochem Mol Morphol*. 2012 Jan; 20(1): 13 – 24.

18. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S. et al. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value – conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol*. 2014; 32:57 – 65.
19. Marx AH, Muth J, et al. HER – 2 amplification is highly homogenous in gastric cancer. *Hum Pathol*. 2015; 40: 769 – 777.
20. Yan SY, Hu Y. Et al. Clinicopathologic significance of HER – 2/neu protein expression and gene amplification in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012; 17:1501 – 1506.
21. Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences: Survival Analysis*. New York: Springer – Verlag publishers; 2011. p78.
22. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Medica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Medica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Medica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea medica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
23. Código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú (CMP). Lima 2014.

9. CRONOGRAMA:

Actividades	Responsable	Periodo de tiempo											
		PERIODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR MES											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Planificar y elaborar el proyecto	INVESTIGADOR	+	+										
Presentar y aprobar el proyecto	INVESTIGADOR			+	+								
Recolectar datos	INVESTIGADOR					+	+	+	+	+			
Procesar y analizar	INVESTIGADOR										+	+	
Elaborar informe	INVESTIGADOR												+
2018- 2019													

10. PRESUPUESTO:**NATURALEZA DE GASTOS:**

Descripción	Cantidad	Valor (unidad)	Valor Total
MATERIALES			S/
Hojas bond 4A	2000	0.02	20
Bolígrafos	6	2.50	15
Marcadores	04	3.00	12
Borradores	03	3.00	9
CD	8	2.00	16
Folder	12	3.00	36
Perforador	1	7.00	7
Faster	14	4.00	4
OTROS			
Internet	120	2.00	240
Transporte	250	1.00	250
Empastados	8	10	80
Impresiones	300	0.10	30
Estadista	2	250	500.00
		TOTAL	1219.00

11. ANEXOS

ANEXO: 1

FICHA PARA RECOLECTAR INFORMACIÓN

Día..... Orden número.....

I. INFORMACIÓN GENERAL:

N° H.C: _____

Procedencia: _____

Sexo: _____

Edad: _____

II. DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE:

Expresión de proteína HER 2: positivo () Negativo()

III. DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE:

Metástasis ganglionar: presente () ausente ()