

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA

**“SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES
CON CANCER DE MAMA CON RELACION HERB2
POSITIVO EN EL HMC PERIODO 2006-2014”**

PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR: EDGARD MARIO NIÑO MORÍN

ASESOR: HUGO DAVID VALENCIA MARIÑAS

Trujillo — Perú

2015

ASESOR:

Hugo Valencia Mariñas

Médico Oncólogo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, Docente de la
Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

**“SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES CON CANCER DE
MAMA CON RELACION HERB2 POSITIVO EN EL HMC PERIODO 2006-2014”**

JURADO:

PRESIDENTE

Dr. Carlos Guzmán Gavidia

SECRETARIO

Dra. Katherine Lozano Peralta

VOCAL

Dr. Julio García Cabrera

FECHA DE SUSTENTACIÓN

15 /Marzo /2015

DEDICATORIA

A mis padres por su apoyo constante y cariño, por ser mi ejemplo de fortaleza y perseverancia, por ser la motivación de la realización de mis sueños y de mi futuro.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme el don de curar a las personas y aún más mantener la calidad humana que nos hace más cercanos a los ángeles.

*A mi padre, **Edgard Gilberto Niño Salazar**, por su ejemplo de superación, buen corazón, sacrificio, comprensión y el poder darme la mano para lograr mis objetivos*

*A mi madre, **María Angélica Morin Rodríguez** por su dedicación a que sea mejor, por su apoyo incondicional en momentos difíciles y esperanza en mí.*

*A mi hermano, **Renato Alexander Niño Morin**, por su apoyo y compañía, por creer en mí y hacer que cada sueño sea cada vez más grande.*

*A mis Hermanas, **Lorena y Ximena Niño Morin**, por su apoyo y cariño, por ser incondicionales en cada momento.*

*Al Dr. **Hugo Valencia Mariñas** y Dr. **Rómulo Cárdenas Agramonte**, por su paciencia, apoyo, orientación y asesoría en todo el desarrollo de la presente tesis.*

ÍNDICE

	RESUMEN.....	01
	ABSTRACT.....	02
I	INTRODUCCIÓN.....	03
II	MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
III	RESULTADOS.....	18
	Tablas y Gráficos.....	18
IV	DISCUSIÓN.....	22
V	CONCLUSIONES.....	23
VI	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
	ANEXOS.....	29

RESUMEN

Objetivo: Precisar la sobrevida libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante Her2/neu (+) con RE (-) y Luminal A con estadio clínico III o IV que fueron atendidos en el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central entre los años 2006 a 2014.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo, analítico, retrospectivo como estudio de supervivencia. La población de estudio está constituida por 38 pacientes asignados en dos grupos, uno con Her2/neu (+) con RE (-) con estadio clínico III o IV (n=20) y el otro con Luminal A (n=18) en estadio clínico III o IV con carcinoma ductal infiltrante de mama en el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central de Lima periodo 2006-2014

Resultados: Se estudiaron 38 pacientes donde la edad media fue de 68.21 ± 15.354 años (rango 37 a 95 años) y su procedencia fueron un 31.58 % (n=12) de Lima, 26.32% (n=10) de Piura, 10.53% (n=04) de La Libertad, 7.89% (n=03) de Arequipa, 7.89% (n=03) de San Martín, 5.26% (n=02) en Ancash e Ica y 2.63% (n=01) Lambayeque, Tumbes y Moquegua (Gráfico N° 1).

En el grupo HER2/neu (+) con RE (-) con estadio clínico III o IV (n=20) con 100% (n=20) de recurrencia en 5 años, la sobrevida libre de enfermedad es de 12.600 meses con límite inferior 10.685 y límite superior 14.515 y un rango de 7 a 24 meses. Y en el grupo Luminal A (RE + y/o RP +, HER2-) con estadio clínico III o IV (n=18) tuvieron recurrencia 45.6% (n=10) en 5 años y fueron censurados 44.4% (n=8); su sobrevida libre de enfermedad de 48.556 con un límite inferior de 42.022 y límite superior de 55.089, con un rango de 16 a 60 meses.

Conclusión: La sobrevida libre de enfermedad en pacientes con HER2/neu (+) con RE (-) con estadio clínico III o IV es de 12.60 meses siendo 35.956 meses menor a la de los pacientes con Luminal A con estadio clínico III o IV que tuvieron una sobrevida libre de enfermedad de 48.556 ($p < 0,001$). El estudio concuerda con los resultados obtenidos con José Baselga et col (37) obtiene una sobrevida libre de enfermedad en pacientes con HER2/neu (+) RE (-) de 12.4 meses, y con Tsuda H et col (18) donde se determina una disminución de la sobrevida libre de enfermedad en pacientes HER2 (+) RE (-) a comparación de otras amplificaciones genéticas, lo cual predice mal pronóstico de los pacientes.

Palabras Clave: Carcinoma ductal infiltrante, sobrevida libre de enfermedad, Her2/neu, luminal A

ABSTRACT

Objective: Specify free survival of patients with pathologic diagnosis disease infiltrating ductal carcinoma Her2 / neu (+) ER (-) and luminal A with Clinical Stage III or IV in the Oncohematology Service Central Military Hospital between the Years 2006-2014.

Material and Methods: We produce a descriptive, analytical, retrospective study of survival rate. The Study Population consisted of 38 Patients Who are assigned into two groups, one with Her2 / neu (+) ER (-) with Clinical Stage III or IV (n = 20) and the other with luminal A (n = 18) with Clinical Stage III or IV with infiltrating ductal breast carcinoma in the Service Oncohematology of the Central Military Hospital in Lima Period 2006-2014

Results: : We study a total of 38 patients, the mean age was 68.21 ± 15.354 years (range 37-95 years) and provenance 31.58% (n = 12) of Lima, 26.32 % (n = 10) of Piura, 10.53% (n = 04) of La Libertad, 7.89% (n = 03) of Arequipa, 7.89% (n = 03) of San Martín, 5.26 % (n = 02) in Ancash and Ica and 2.63% (n = 01) Lambayeque, Tumbes and Moquegua (Graphic No. 1).

In the HER2 / neu (+)RE (-) group with Clinical Stage III or IV (n = 20) with 100% (n = 20) of recurrence in 5 years, the free survival was 12,600 months, with Lower limit 10,685 and Upper limit of 14,515, with a range 7 to 24 months. And the luminal A (ER + and / or PR +, HER2) with Clinical Stage III or IV (n = 18) had recurrence of 45.6% in 5 years (n = 10) and 44.4% were Censored (n = 8); its free survival is 48,556, with the lower limit of 42,022 and 55,089 Upper Limit of disease, with a range of 16-60 months.

Conclusion: The disease-free survival in patients with HER2 / neu (+) ER (-)with Clinical Stage III or IV is 12.60 months being less than 35,956 months of Patients with luminal A with Clinical Stage III or IV had A free survival of 48, 556 months ($P < 0.001$). The study is agree with the results obtained with José Baselga et col (37) gets a disease-free survival in patients with HER2 / neu (+) RE (-) of 12.4 months, and Tsuda et col (18) Where determine decreased of disease-free survival in patients HER2 (+) ER (-) a comparison of the luminal A and predicts poor prognosis of this patients.

Keywords: infiltrating ductal carcinoma, disease free survival, Her2 / neu, Luminal A

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es aquel tipo de mayor incidencia en la población femenina de todo el mundo siendo su incidencia de 34.9/100.000 mujeres; representó aproximadamente el 13,7% de todas las muertes por cáncer en el mundo en el año 2008 (1). Constituye el cáncer más frecuente de la mujer occidental, siendo la principal causa de muerte en EEUU, Europa, Australia. En cuanto a la mortalidad desde el 2000 hasta el 2002, las muertes por cáncer de mama en Antioquia aumentaron de 1.541 a 1.716, lo que representa más de 100 víctimas adicionales por año (2). En Chile es la segunda causa de muerte por tipo de cáncer en mujeres; en Colombia, el cáncer de mama es la causa de muerte de, aproximadamente, 1.700 mujeres cada año; es la segunda neoplasia maligna más frecuente en mujeres, en el año 2005 se diagnosticaron 700 pacientes con cáncer, de los cuales 78 correspondieron a cáncer de mama, ubicándose en el segundo lugar de egresos de pacientes con tumores malignos, después del cáncer de pulmón (3). En Perú según el Análisis de situación del cáncer de acuerdo a la Vigilancia Epidemiológica de Cáncer al analizarse los cánceres por localización topográfica y sexo, se encontró que el cáncer registrado con mayor frecuencia fue el de cérvix (14.9%) seguido del cáncer de estómago (11.1%) y el cáncer de mama (10.3%).(4) En el sexo masculino predominaron el cáncer de próstata (15.1%), cáncer de estómago (15.1%) y el cáncer de piel (7.8%); mientras que, en el sexo femenino predominaron el cáncer de cérvix (24.1%), el cáncer de mama (16.6%) y el cáncer de estómago (8.6%) de un total de 109 914 casos notificados en el período 2006- 2011. Es la segunda neoplasia maligna más frecuente en todo el país con una frecuencia de 24052 pacientes desde 1985 al 2011 según INEN y asimismo es la segunda más frecuente en mujeres con una frecuencia de 24017 pacientes desde 1985 al 2011 según INEN. (5)

El gen receptor del factor de crecimiento epidermal humano 2, también conocido como HER2/neu o c-ErbB-2 se encuentra localizado en el cromosoma 17, en la posición 17q21, que codifica una glicoproteína de transmembrana de 185 kDa (P185^{HER-2}), con actividad intrínseca tirosina quinasa, llamada también

HER2/neu (11). Es un miembro de la familia de los receptores del factor de crecimiento epidermal, EGFR o ErbB. Esta familia de proteínas consiste en cuatro grupos de receptores relacionados: ErbB (HER-1), ErbB-2 (HER2/neu)—que es el más importante—, ErbB-3 (HER-3) y ErbB-4 (HER-4), cada uno con afinidad por ligandos de activación específicos (12). El gen HER2/neu está amplificado a bajos niveles en muchos tejidos normales, incluyendo el tejido mamario sano, y se cree que regula el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular (13).

La sobreexpresión de la proteína HER2/neu es el resultado de anomalías en la amplificación del gen HER2/neu (incremento en el número de copias), en el 90% a 95% de los casos. La proteína HER-2/neu se encuentra sobreexpresada entre un 25% a 30% de los cánceres de mama; así, el oncogén HER2/neu es el más frecuentemente amplificado en el cáncer de mama y está directamente asociado con la transformación de las células epiteliales hacia la malignidad (14).

Se puede detectar esta sobreexpresión del gen HER2/neu en cáncer de mama y entre los métodos comunes de detección se encuentran: la inmunohistoquímica (IHQ), por ejemplo, la basada en el Herceptest (detección de la sobreexpresión de la proteína), y la hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés), de PathVysion e INFORM (detección de la amplificación del gen); ambas metodologías han sido aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) (12). Aunque existe buena concordancia (98%) entre los diferentes métodos de FISH, PathVysion e Inform, ésta es generalmente pobre entre FISH e IHQ (43,44%) (12, 13,15).

La interpretación de los resultados de inmunohistoquímica se basa en la valoración de la intensidad de la coloración de las membranas celulares y el porcentaje de células tumorales positivas. Los resultados se reportan en una escala de 0 a 3+ (08). Debido a que los estudios han demostrado que entre un 15% y 25% de los casos leídos como 2+ tienen amplificación del gen, todos los casos 2+ deben ser llevados a FISH por protocolo (09).

La sobreexpresión HER2/neu resulta importante porque en la población total de pacientes con cáncer de mama hay un gran número de recaídas, corto tiempo de sobrevida libre de enfermedad y supervivencia, sin importar el tipo de tratamiento que se suministre. (16) A pesar que actualmente es válida para el tratamiento de esta enfermedad con el uso de anticuerpos monoclonales específicos que se unen al dominio extracelular del receptor, como el trastuzumab (17). Siendo así se considera la sobreexpresión de HER2/neu como un marcador de mal pronóstico y de potencial utilización como diana terapéutica (18).

La sobreexpresión del HER2 en los tumores mamarios como un factor de mal pronóstico ha creado la necesidad de su evaluación en el cáncer de mama (19). Se añade su valor como predictor de respuesta terapéutica, con los resultados de la aplicación del Trastuzumab en el cáncer de mama metastásico y en tiempos más recientes en la adyuvancia (21). Se constituyó además como un indicador de resistencia a los esquemas de tratamiento que no contienen antraciclinas, como el CMF (Ciclofosfamida, Metotrexate, 5 Fluoracilo) y de mejor respuesta a los inhibidores de aromatasa que al tamoxifen (22-24), lo cual refuerza la necesidad de su determinación en el cáncer de mama.

Fue encontrado mejor supervivencia global (SG) en pacientes receptores HER2 /neu positivos que recibieron tratamiento acorde con trastuzumab más quimioterapia (CHT), además de la terapia antihormonal (HTA) con una tasa de SG de 7 años de 96% en comparación con el no-trastuzumab grupo con una tasa de SG de 7 años de 92% (22). La supervivencia con Herb2/neu es de 91% a los 10 años y 87 % a los 20 años para pacientes con carcinoma ductal o lobulillar infiltrante con tamaño del tumor ≤ 1 cm, por otro lado aquellos pacientes con tumores mayores tuvieron un periodo de sobrevida libre de enfermedad de 73% y 68% a los 10 y 20 años respectivamente, creando la necesidad de su evaluación en el cáncer de mama (24)

Actualmente se encuentran en investigación diferentes alternativas quimioterápicas como es el bevacizumab que; según von Minckwitz G, ET COL, se cree que el momento de la administración de bevacizumab (antes o después de la quimioterapia) puede ser un efecto considerable en la entrega de la quimioterapia a los tumores, que

conduce a diferencias en la eficacia de la terapia de combinación. (35). También el Taspase1, una proteasa treonina altamente conservada, el sustrato para la formación de tumores inducidos por MMTV-neu llegando a como una diana terapéutica para HER2-positivo de mamas. (32). Luego el 8-bromo-7-methoxychrysin (BRMC), un nuevo análogo ChR sintético, en quien se estudió la inhibición del crecimiento de células de receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2) encontrándose que inhibe preferentemente la viabilidad celular de HER-2 / neu- sobreexpresada en células MDA-MB-453 y BT-474, junto con otras pruebas se demostró claramente la actividad anticancerígena de BRMC humanos contra HER 2 / neu células de cáncer de mama que sobreexpresan.(36)

Según Elsayed M Ali, quien realizó un estudio del ganglio linfático axilar (ALN); que es uno de los mejores factores pronósticos independientes para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global del cáncer de mama. (31) Donde se evaluó la asociación entre ER, PR y HER-2 expresión / neu, por separado y en combinaciones con afectación de los ganglios linfáticos axilares. Se incluyeron doscientos cincuenta y ocho pacientes de cáncer de mama tratadas con mastectomía radical modificada con disección de los ganglios linfáticos axilares. ER y PR expresión se demostraron en el 78,7% y 76,4%, respectivamente, y se detectó sobreexpresión de HER-2 / neu en el 13,2% de los casos. ER expresión se demostró en el 80-90% de los casos de cáncer de mama, mientras que la expresión de PR se demostró en el 70-80% de los caso. HER-2 / neu sobre-expresada en aproximadamente el 15-20% de los casos de cáncer de mama. Si en cuanto a pronóstico independiente hablamos HER-2 / neu sobre-expresada en aproximadamente el 15-20% de los casos de cáncer de mama (30). Hitoshi Tsuda. (18) reportó una disminución de la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con ganglios negativos cuyo tumor sobre-expresó HER-2, varios estudios han corroborado que el estatus HER-2 positivo en pacientes con cáncer de glándula mamaria predice un mal pronóstico para los pacientes (20)

José Baselga, et col en un estudio donde asignaron aleatoriamente a 808 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo para recibir placebo más trastuzumab más docetaxel (grupo de control) o pertuzumab más trastuzumab más docetaxel (grupo

pertuzumab) como tratamiento de primera línea hasta el momento de la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos tóxicos que no podían ser gestionados con eficacia. Se encontró la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 12,4 meses en el grupo de control, en comparación con 18,5 meses en el grupo de pertuzumab (razón de riesgo de progresión o muerte, 0,62; intervalo de confianza del 95%, 0,51-0,75; $p < 0,001$). (36) El análisis intermedio de supervivencia global mostró una fuerte tendencia a favor de pertuzumab más trastuzumab más docetaxel. El perfil de seguridad fue generalmente similar en los dos grupos, sin aumento de disfunción sistólica ventricular izquierda; las tasas de neutropenia febril y diarrea de grado 3 o superior fueron más altas en el grupo de pertuzumab que en el grupo control. (37)

Según E. C. Inwald, et col, Se encontró que hay Mejor supervivencia global (SG) fue encontrado en la hormona de HER2 / esteroide pacientes receptores positivos recibieron tratamiento directriz concordante con trastuzumab más quimioterapia (CHT), además de la terapia antihormonal (HTA) con una tasa de SG de 7 años de 96% en comparación con el no-trastuzumab grupo con una tasa de SG de 7 años de 92%. En el análisis multivariable, los pacientes HER2-positivos tratados con CHT o HTA que no recibieron trastuzumab, tuvieron una SG peor de 7 años (65%, $p = 0,006$ frente a 79%; $p = 0,017$) que los grupos de control.(39) Además el Trastuzumab subcutánea, administrada durante aproximadamente 5 min, tiene un perfil farmacocinético y la eficacia no inferior a la de la administración intravenosa estándar, con un perfil de seguridad similar a trastuzumab intravenosa, y por lo tanto ofrece una alternativa válida de tratamiento.(40)

1.2. Identificación del Problema.

En nuestro país es frecuente encontrar casos de cáncer de mama que progresan de manera acelerada y resistente a tratamiento, disminuyendo la sobrevida del paciente posterior a recurrencia. Las últimas investigaciones como las de Elsayed M Ali en Correlation of Breast Cancer Subtypes Based on ER, PR and HER2 Expression with Axillary Lymph Node Status (30); Jung Sun Lee en Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by ER,PR,and HER-2 (31) y José Baselga en Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer(36), han determinado que uno de los factores pronóstico de gravedad es la presencia del factor HERB2/neu que nos indica un tipo de cáncer de rápida progresión y resistente a tratamiento quimioterapico y hormonal (32).

Las evaluaciones y tratamientos en los centros de salud especializados de nuestro país se basan en un control empírico más que estandarizado. Esto nos indica que no hay un seguimiento adecuado puesto que no se conoce el tiempo para determinar que el paciente tenga un evento de recurrencia y juzgar si requiere un cambio en el tratamiento.

1.3. Justificación:

Éste estudio busca la determinación de la tasa de sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con expresión del oncogén Her2/neu (+) RE (-) con estadios III y IV y compararla con los que tienen luminal A estadios III y IV. Es importante puesto que nos traza un evento cronológico para poder hacer un seguimiento adecuado a los pacientes ya mencionados además aminorar los gastos en estudios auxiliares y económicos de éstos; nos ayuda además a comprender las diferencias en el pronóstico de sobrevida de ambos grupos clínicos determinados por schnitt (2010); y sirve de base científica para posteriores estudios de sobrevida y el uso tratamientos en dichos grupos.

1. Formulación del Problema Científico:

-¿Es la sobrevida libre de enfermedad de pacientes con Herb2/neu (+) con RE (-) con estadio clínico III o IV menor a los pacientes con luminal A con estadio clínico III o IV?

2. Objetivos:

3.1. Objetivo General:

- Precisar la sobrevida libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico anatomopatológico Herb2/neu (+) con RE (-) con estadio clínico III o IV y de los Luminal A con estadio clínico III o IV que fueron atendidos en el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central entre los años 2006 a 2014.

3.2 Objetivos específicos:

- Calcular la sobrevida libre de enfermedad de pacientes con carcinoma ductal infiltrante con diagnóstico anatomopatológico de Herb2/neu (+) con RE (-) con estadio clínico III o IV.
- Calcular la sobrevida libre de enfermedad de pacientes con carcinoma ductal infiltrante con diagnóstico anatomopatológico de luminal A con estadio clínico III o IV.
- Comparar y precisar si hay diferencia estadísticamente significativa entre las sobrevidas libre de enfermedad de los pacientes con Herb2/neu (+) RE (-) con estadio clínico III o IV y Luminal A con estadio clínico III o IV.

3. Hipótesis:

H1: La sobrevida libre de enfermedad de pacientes con Herb2 (+) con RE (-) con estadio clínico III o IV es menor a comparación de los Luminal A con estadio clínico III o IV.

Ho: La sobrevida libre de enfermedad de pacientes con Herb2 (+) con RE (-) con estadio clínico III o IV no es mayor a comparación de los Luminal A con estadio clínico III o IV.

II. MATERIAL Y MÉTODOS:

5.1. Poblaciones:

5.1. Población Diana o Universo:

- Pacientes entre 20 a 95 años con diagnóstico de Carcinoma ductal infiltrante de mama que fueron atendidos en el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central entre los años 2006 a 2014.

5.2. Población de Estudio:

- Pacientes entre 20 a 95 años con diagnóstico de Carcinoma ductal infiltrante de mama Herb2/neu(+) RE(-) o Luminal A en estadio clínico III o IV que fueron atendidos en el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central entre los años 2006 a 2014

Tipo de Población	Categoría	Total
Población Universo	Pacientes entre 20 a 95 años con diagnóstico de Carcinoma ductal infiltrante de mama que fueron atendidos en el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central entre los años 2006 a 2014	n=104
Población de estudio (n=38)	Herb2/neu (+) RE(-) con estadio III o IV	n=20
	Luminal A con estadio III o IV	n=18

5.3. Muestra:

Unidad de análisis

Lo constituya las historias clínicas de los pacientes entre 20 a 95 años con diagnóstico de Carcinoma ductal infiltrante de mama fueron atendidos en el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central entre los años 2006 a 2014 que cumplen con los Criterios de Inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión

- ✓ Paciente mujer entre 20 a 95 años con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante con análisis inmunohistoquímico de Her2/neu (+) con RE(-) y luminal A que fueron atendidos en el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central entre los años 2006 a 2014
- ✓ Paciente con estadio clínico III o IV según la clasificación 7ma edición TNM 2010

Criterios de exclusión

- ✓ Pacientes que no tuvieron estudios anatomopatológico para herb2/neu
- ✓ Pacientes que no iniciaron tratamiento de la enfermedad
- ✓ Pacientes que presentan estadio clínico I o II según la clasificación 7ma edición TNM 2010

Unidad de muestreo

- Pacientes entre 20 a 95 años con diagnóstico de Carcinoma ductal infiltrante de mama Herb2/neu(+) RE(-) o Luminal A con estadios clínico III o IV que fueron atendidos en el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central entre los años 2006 a 2014

Tamaño muestra:

Se todos los pacientes de la población Universo que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, siendo 38 Pacientes divididos en dos grupos. El primero de 20 pacientes que pertenece a los que tienen Her2/neu (+) RE (-) con estadio clínico III o IV y el segundo grupo son los casos de Luminal A con estadio clínico III o IV.

5.4. Métodos de selección:

Se tomaran todos las pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Carcinoma ductal infiltrante de mama con Herb2/neu (+) con RE (-) con estadio clínico III o IV y Luminal A con estadio clínico III o IV que fueron atendidos en el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central entre los años 2006 a 2014, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

6. Diseño del estudio:**6.1. Tipo de estudio:**

TIPO DE ESTUDIO	EN FUNCION DE LA INTERFERENCIA DEL INVESTIGADOR EN EL FENOMENO QUE SE ANALIZA	EN RELACION AL PERIODO DE CAPTACION DE INFORMACION
DESCRIPTIVO	ANALITICO	RETROSPECTIVO

6.2. Diseño específico:

NR G101 G201

Donde:

NR: Pacientes con dx. Carcinoma ductal infiltrante de del HMC de Lima, entre los años 2006 – 2014.

G1: Pacientes con Cáncer de mama Herb2/neu (+) con RE (-)

01: Pacientes con dx. Carcinoma ductal infiltrante con Herb2/neu (+) con RE (-) del HMC entre los años 2006 – 2014 que cumplen con criterios de inclusión y exclusión

G2: Pacientes con Cáncer de mama Luminal A

02: Pacientes con dx. Carcinoma ductal infiltrante con Luminal A del HMC entre los años 2006 – 2014 que cumplen con criterios de inclusión y exclusión

Población

Pacientes mayores de 20 años con diagnóstico de Carcinoma ductal infiltrante de mama, con análisis Herb2/neu (+) con RE (-) con estadio clínico III o IV y Luminal A con estadio clínico III o IV que fueron atendidos en el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central entre los años 2006 a 2014 que cumplan con los criterios de Inclusión y Exclusión

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

6.3 Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensiones	Indicadores	Unidad de medida	Escala	Valor final
Herb 2-neu(+) con RE(-) con estadio III o IV	Clasificación de cáncer de mama con marcadores inmunohistoquímicos de Her2-neu (+); y receptores hormonales negativos	Sobreexpresión del protooncogén reactiva por medio de técnica de inmunohistoquímica o test de Fish en la cual se obtienen resultados Herb2-neu (+) Junto con Receptores hormonales negativos	Negativo	RE y RP	<2+/3+	Ordinal	(+)
				Herb2/neu Herceptest + FISH	>3+ O Si 2+ y Fish (+)	Ordinal	(-)
			Positivo	RE y RP	<2+/3+	Ordinal	(-)
				Herb2/neu Herceptest + FISH	>3+ O Si 2+ y Fish (+)	Ordinal	(+)
Luminal A con estadio III o IV	Clasificación de cáncer de mama con marcadores inmunohistoquímicos de Her2-neu (-); y receptores hormonales positivos	Sobreexpresión del de receptores estrogenitos y de progesterona en la muestra anatomopatológico	Negativo	RE y RP	<2+/3+	Ordinal	(-)
				Herb2/neu Herceptest + FISH	>3+ O Si 2+ y Fish (+)	Ordinal	(+)
			Positivo	RE y RP	≥2+	Ordinal	(+)
				Herb2/neu Herceptest + FISH	≤2+ O Si 2+ y Fish(-)	Ordinal	(-)

Sobrevida libre de enfermedad	Es el periodo en el cual la paciente diagnosticada anatomopatológico carcinoma ductal infiltrante hasta la aparición de sintomatología u exámenes auxiliares que indiquen recaída	Periodo de vida desde el diagnóstico anatomopatológico tumoral hasta la recaída de la enfermedad	Número meses libres de enfermedad	Calculada a partir de la fecha de diagnóstico anatomopatológico hasta presencia de recaída	meses	nominal	X meses
-------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------	-------	---------	---------

6.4 Definiciones operacionales:

➤ **HERB 2/neu(+) con RE(-)**

Una de las 4 clasificaciones tumorales identificado anatomopatológico por Herb2/neu (+) y con RE (-); RP (-)

➤ **Luminal A**

Una de las 4 clasificaciones tumorales identificado anatomopatológico por Herb2/neu (-) y con RE (+); RP (+)

➤ **SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD:**

Periodo que comprende desde la fecha de diagnóstico anatomopatológico hasta la recaída de la enfermedad

7. Procedimientos:

1. Se toma información de las Historias clínicas de los pacientes mayores de 20 años con cáncer de mama del servicio de Estadística y Oncohematología del Hospital Militar Central entre los años 2006 a 2014 desde el registro de patología, y los registros de Oncohematología
2. Se revisan las historia clínica, donde se obtienen datos que son agregados una ficha de datos
3. A los que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, se digitan los datos en un documento formato Excel en donde son distribuidos y organizados
4. Se usa el programa SPSS para el análisis de datos por medio de Kaplan Meier y Long Rank.
5. Los datos obtenidos del análisis son evaluados y plasmados en gráficos

8. Recolección y análisis de datos

El procesamiento de la información es automático, se utiliza una computadora Intel® Core™ 2 CPU con Windows 7 Ultimate y el Paquete estadístico SPSS 15.0.

Los datos obtenidos son procesados en una base de datos del programa SPSS versión 15.0 y se analizan en base a la supervivencia usando Kaplan Meier representando en tablas de supervivencia y log-rank.

III. RESULTADOS

Grafica N°1.- Distribución según Procedencia

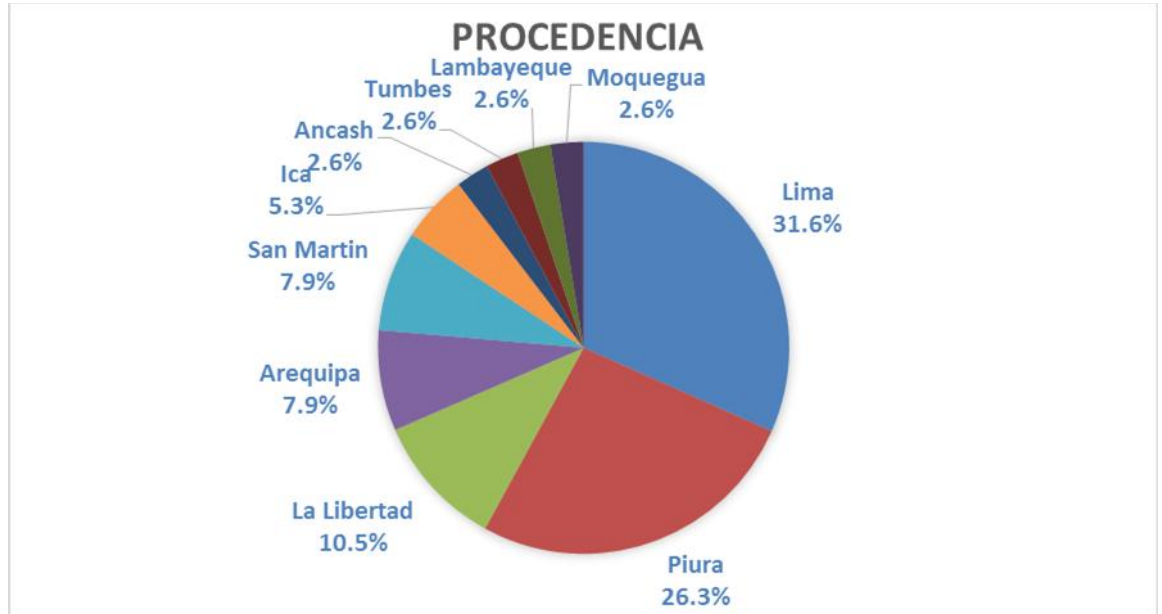


TABLA N°1.- Resumen del procesamiento de los casos

Tratamiento	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	Porcentaje
Herb2(+) y Re(-)	20	20	0	.0%
Luminal A	18	10	8	44.4%
Global	38	30	8	21.1%

TABLA N°2.- Medias y medianas del tiempo de supervivencia de Herb2 (+) con RE (-) y Luminal A

Tratamiento	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Herb2(+) y Re(-)	12.600	.977	10.685	14.515	12.000	.742	10.546	13.454
Luminal A	48.556	3.334	42.022	55.089	56.000	11.667	33.132	78.868
Global	29.632	3.351	23.064	36.199	17.000	6.164	4.918	29.082

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

TABLA N°3.- Tabla de perfil de pacientes

Apellidos y Nombres	Edad	Procedencia	Dx x Marcadores	T	N	M	Estadio Clínico
Paullo De La Cruz Veronica	46	Arequipa	Herb2/neu	2	1	0	IIIA
Velasco Tapia Estela	76	Lima	Herb2/neu	0	2	0	IIIA
Moreno Calle Rosa	55	Lima	Herb2/neu	2	1	0	IIIA
Benavides Mejia Isabel	91	Lima	Herb2/neu	4	1	0	IIIB
Gaguado Lopez Luz Elena	79	Piura	Herb2/neu	4	0	0	IIIB
Paulina Ricopa Sifuentes	69	Piura	Herb2/neu	4	0	0	IIIB
Serran Zuta Maria	68	Lima	Herb2/neu	4	0	0	IIIB
Salazar De Yepes Miran	74	Lima	Herb2/neu	4	2	0	IIIB
Montes De Canales Rosa	89	Piura	Herb2/neu	4	2	0	IIIB
San Martin Del Castillo Talma	74	Lambayeque	Herb2/neu	4	0	0	IIIB
Sanchez Quilcate Jenny	60	Ica	Herb2/neu	4	1	0	IIIB
Espinosa Roman Judith	49	Lima	Herb2/neu	4	0	0	IIIB
Garcia Merino	77	Lima	Herb2/neu	4	0	0	IIIB
Ninaja Quispe Soraya	45	La Libertad	Herb2/neu	4	0	0	IIIB
Vera Huamanis Julia Elvira	53	Lambayeque	Herb2/neu	1	3	0	IIIC
Rios Valderrama Carmela	95	Lima	Herb2/neu	1	3	0	IIIC
Illanes Martinez Carmen	58	Arequipa	Herb2/neu	4	2	1	IV
Garcia Valverde Cristina	67	Piura	Herb2/neu	4	1	1	IV
Herrera De Quenaya Leonidas	92	Lima	Herb2/neu	3	2	1	IV
Castro Chavez Lucy	49	Piura	Herb2/neu	4	2	1	IV
Figueroa Peña Rosa	78	Piura	Luminal A	1	2	0	IIIA
Quezada Vilchez Penelope	42	Lima	Luminal A	2	1	0	IIIA
Carrasco Silva Maria	86	Ica	Luminal A	0	2	0	IIIA
Carpio Gutierrez Yolanda	70	Arequipa	Luminal A	3	1	0	IIIA
Sandoval Chavez Jesus	74	Lima	Luminal A	1	2	0	IIIA
Salazar De Yepes Miran	74	Ancash	Luminal A	2	2	0	IIIA
Gaguado Lopez Luz Elena	79	Lima	Luminal A	4	2	0	IIIB
Paullo De La Cruz Veronica	46	Tumbes	Luminal A	4	1	0	IIIB
Kuong Torres Dora	81	La Libertad	Luminal A	4	2	0	IIIB
Mondragón Sandoval Herminia	64	Piura	Luminal A	4	0	0	IIIB
Montes De Canales Rosa	89	San Martín	Luminal A	4	2	0	IIIB
Orejuela Paz Nelly	59	Ica	Luminal A	4	1	0	IIIB
Vaccaro Pacossich Sara Isabel	78	Moquegua	Luminal A	4	0	0	IIIB
Lao Deza Francisca	79	Ancash	Luminal A	4	2	0	IIIB
Garcia Palomino Carmen	67	Lima	Luminal A	4	1	0	IIIB
Morales Tolentino Carola	37	Piura	Luminal A	4	3	0	IIIC
Rosales Apolo Mirtha	56	Lima	Luminal A	2	3	0	IIIC
Garcia Valverde Cristina	67	San Martín	Luminal A	4	3	0	IIIC
Herrera De Quenaya Leonidas	92	Piura	Luminal A	2	3	0	IIIC
Mejia Suyu Maria	70	Lima	Luminal A	4	3	0	IIIC

TABLA N°4.- Tabla de supervivencia

Tratamiento		Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
		Estimación	Error típico	Estimación	Error típico	Estimación	Error típico
Herb2(+) y Re(-)	1	7.000	Recaída	.	.	1	19
	2	7.000	Recaída	.900	.067	2	18
	3	8.000	Recaída	.	.	3	17
	4	8.000	Recaída	.800	.089	4	16
	5	10.000	Recaída	.750	.097	5	15
	6	11.000	Recaída	.	.	6	14
	7	11.000	Recaída	.	.	7	13
	8	11.000	Recaída	.600	.110	8	12
	9	12.000	Recaída	.	.	9	11
	10	12.000	Recaída	.	.	10	10
	11	12.000	Recaída	.450	.111	11	9
	12	13.000	Recaída	.	.	12	8
	13	13.000	Recaída	.	.	13	7
	14	13.000	Recaída	.	.	14	6
	15	13.000	Recaída	.250	.097	15	5
	16	14.000	Recaída	.	.	16	4
	17	14.000	Recaída	.150	.080	17	3
	18	17.000	Recaída	.100	.067	18	2
	19	22.000	Recaída	.050	.049	19	1
	20	24.000	Recaída	.000	.000	20	0
Luminal A	1	16.000	Recaída	.944	.054	1	17
	2	24.000	Recaída	.889	.074	2	16
	3	28.000	Recaída	.833	.088	3	15
	4	36.000	Recaída	.778	.098	4	14
	5	38.000	Recaída	.722	.106	5	13
	6	44.000	Recaída	.667	.111	6	12
	7	45.000	Recaída	.611	.115	7	11
	8	48.000	Recaída	.556	.117	8	10
	9	56.000	Recaída	.500	.118	9	9
	10	59.000	Recaída	.444	.117	10	8
	11	60.000	No recaída	.	.	10	7
	12	60.000	No recaída	.	.	10	6
	13	60.000	No recaída	.	.	10	5
	14	60.000	No recaída	.	.	10	4
	15	60.000	No recaída	.	.	10	3
	16	60.000	No recaída	.	.	10	2
	17	60.000	No recaída	.	.	10	1
	18	60.000	No recaída	.	.	10	0

TABLA N°5.- Comparaciones globales, Valor Log Rank

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	38.551	1	.000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Tratamiento.

Grafica N°2.- Supervivencia acumulada

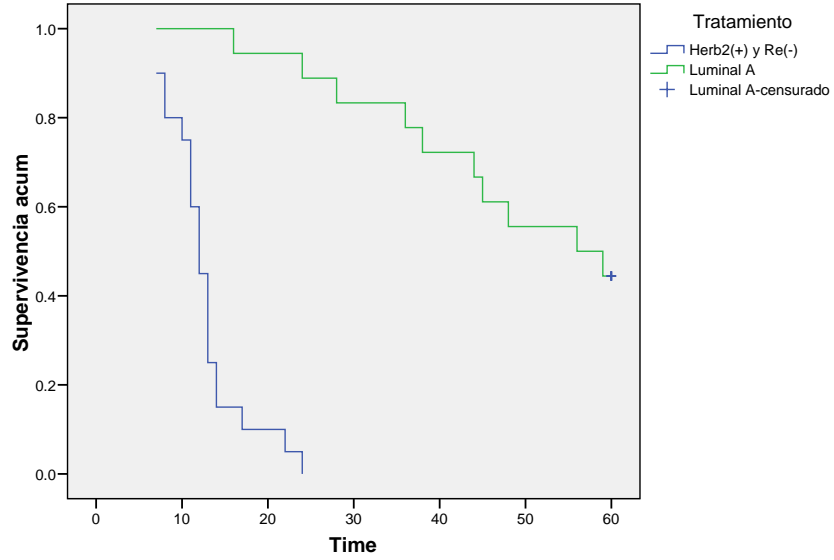
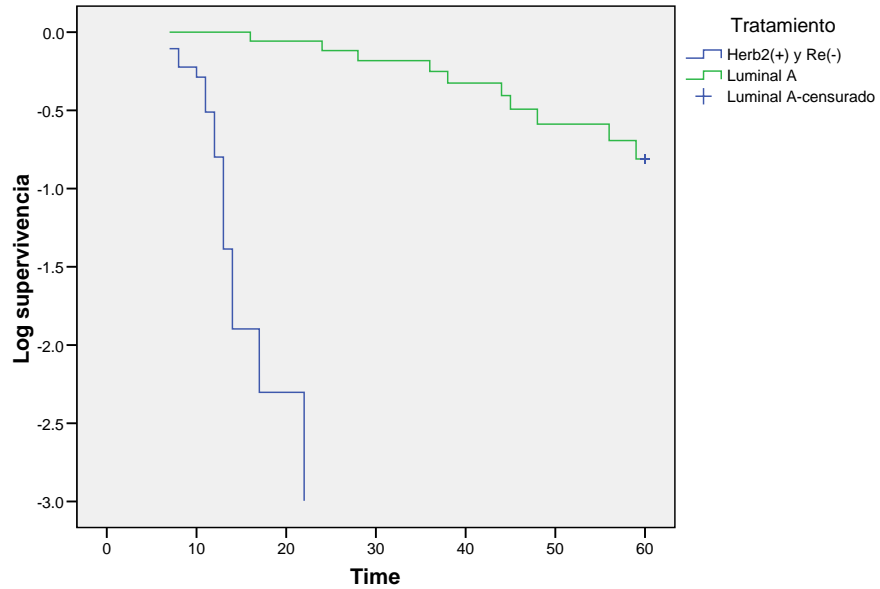


Grafico N°3.- Log Rank



IV. DISCUSION

En nuestro estudio logramos encontrar que la sobrevida libre de enfermedad del grupo de pacientes con Her2/neu (+) RE (-) con estadio clínico III o IV tiene 12.600 meses con límite inferior 10.685 y límite superior 14.515 y un rango de 7 a 24 meses y la sobrevida libre de enfermedad del grupo Luminal A estadio clínico III o IV tiene 48.556 meses, con un límite inferior de 42.022 y límite superior de 55.089. Analizamos las curvas de supervivencia con Log rank siendo la diferencia significativa ($p < 0.001$), lo que expresa que la sobrevida libre de enfermedad del grupo de pacientes con Her2/neu (+) RE (-) con estadio clínico III o IV es menor significativamente a la sobrevida libre de enfermedad del grupo de pacientes con Luminal A con estadios clínicos III o IV. Todos los pacientes con Her2/neu (+) RE(-) con estadio clínico III o IV del servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central tuvieron como tratamiento trastuzumab y su sobrevida libre de enfermedad se correlaciona con una revisión realizada por José Baselga et col (2012) donde se asignó aleatoriamente 808 pacientes con cáncer de mama metastásico Her2/neu (+) RE(-) para recibir placebo más trastuzumab más docetaxel y otro grupo trastuzumab más docetaxel encontrándose una mediana de sobrevida libre de enfermedad de 12,4 meses para el primer grupo (36), el cual se relaciona con la sobrevida libre de enfermedad de 12.6 meses en pacientes Her2/neu(+)Re(-) estadio clínico III o IV de nuestro estudio. Además se correlacionan con una revisión por Tsuda H et col (1989) en donde se seleccionaron 176 pacientes mujeres con carcinoma ductal infiltrante que fueron tratados radical o paliativamente con mastectomía en el Hospital nacional central del Cancer de Tokio Japón entre Diciembre 1974 a octubre de 1976 donde se estudió la amplificación hst-II int-2, Her2/neu (c-erbB-2), ear-11, encontrándose 28 casos (16 %) para Her2/neu encontrándose una tasa de supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad menor a los de los otros genes estudiados ($p = 0,0002$ y $P < 0,01$,respectivamente) (18) lo mismo en nuestro estudio al comparar la sobrevida libre de enfermedad de Her2/neu(+) RE(-) con estadio clínico III o IV con Luminal A con estadio clínico III o IV encontrándose una diferencia de medias de 35.956 meses ($p < 0,001$).

V. CONCLUSIONES

- En el grupo HER2/neu (+) con RE (-) con estadio clínico III o IV, la sobrevida libre de enfermedad es de 12.600 meses con límite inferior 10.685 y límite superior 14.515 y un rango de 7 a 24 meses
- En el grupo Luminal A con estadio clínico III o IV, 45.6% de los pacientes presentaron recurrencia estimada en 5 años, con una sobrevida libre de enfermedad de 48.556 meses, con un límite inferior de 42.022 y límite superior de 55.089
- La Sobrevida libre de enfermedad del grupo Herb2/neu(+) RE(-) con estadio clínico III o IV comparada con la del grupo Luminal A con estadio clínico III o IV es menor por 35.956 meses ($p < 0,001$)

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duarte Cintra J, Bustamante Teixeira M, Wolp Diniz R, Gonçalves Junior H, Marinho Florentino T, Fialho de Freitas G, et al. Immunohistochemical profile and clinical-pathological variables in breast cancer. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 58(2):178-187
2. Gonzales Niño L, Ávila Garavito A, Echeverri Jaramillo C, Jaramillo Velásquez S, Salazar Corcho R, Aristizábal Bernal B, Leonel Gonzáles. Her2/neu and Breast Cancer: Diagnosis and Clinical Issues. *Rev Colomb Cancerol* 2007;11(1):40-57
3. Dennis Slamon, Wolfgang Eiermann, Nicholas Robert, Tadeusz Pienkowski, Miguel Martin, Michael Press, Wolfgang Eiermann, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273-1283
4. Willy Ramos M y Diego Venegas O. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, Lima-Perú. Año 2013
5. Eduardo Cáceres Graziani. Neoplasias malignas más frecuentes en el INEN 1985-2011. Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer. Año 2011
6. Kathleen I. Pritchard, Lois E. Shepherd, Frances P. O'Malley, Irene L. Andrulis, Dongsheng Tu, Vivien H. Bramwell, Mark N. Levine. HER2 and Responsiveness of Breast Cancer to Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 354:2103-11.
7. Daniel F. Hayes, Ann D. Thor, Lynn G. Dressler, Donald Weaver, Susan Edgerton, David Cowan, et al. HER2 and Response to Paclitaxel in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1496-506.
8. William J. Gradishar, M.D. HER2 Therapy: An Abundance of Riches. *N Engl J Med* 2012; 366:176-178
9. Gunter von Minckwitz, Holger Eidtmann, Mahdi Rezai, Peter A. Fasching, Hans Tesch, Holm Eggemann, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Bevacizumab for HER2-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:299-309.
10. Carlo M. Croce. Molecular origins of cancer Oncogenes and Cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:502-11.
11. Daniel F. Hayes. Steady Progress against HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1336-1338

12. Harold J. Burstein, the Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. *N Engl J Med* 2005; 353:1652-1654
13. Sunil Verma, David Miles, Luca Gianni, Ian E. Krop, Manfred Welslau, José Baselga, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783-91.
14. William D. Foulkes, Ian E. Smith and Jorge S. Reis-Filho. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1938-48
15. Dennis J. Slamon, Brian Leyland-Jones, Steven Shak, Hank Fuchs, Virginia Paton, Pharm.D. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that overexpresses her2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792
16. Álvarez Goyanes R, Escobar Pérez X, Camacho Rodríguez R, Franco Odio S, de la Caridad de Armas Fernández M, Ropero Toirac R, et al. Prevalencia del HER2 en el Cáncer de Mama en Cuba. *Cancerología* 4 (2009): 135-141
17. Rocío Sánchez C, Emil Schneider B, Gustavo Martínez R, Carlos Fonfach Z. Cáncer de mama Modalidades Terapéuticas y Marcadores Tumorales. *Cuad. Cir.* 2008; 22: 55-63.
18. Tsuda H, Hirohashi S, Shimamoto Y. Correlations between long-term survival in breast cancer patients and amplification of two putative oncogene-coamplification units:hst-1/int-2 and c-erbB-2/ear1. *Cancer Res* 1989; 49: 3104-3108
19. Copyright American Cancer Society. Marcadores Tumorales. Año 2014.
20. De la Asunción Pérez-Michel L, González-Lizarraga M, Ornelas-Aguire J. Recurrencia de mama en mujeres del noroeste de Mexico. *Cir Ciruj* 2009; 77:179-185.
21. Cecilia Castillo, Natalia Camejo, Lucía Delgado, Rodrigo Fresco, Guianeya Santander, Sergio Aguiar, et al. Análisis de sobrevida según perfil biológico de pacientes uruguayas con cáncer de mama. *Rev Méd Urug* 2012; 28(4):241-249
22. Pérez Sánchez V, Vela Chávez T and Mora Tiscareño A. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. *Cancerología* 3 (2008): 7-17

23. Quirós-Alpízar J, Jiménez-Rodríguez Y, Jiménez-Montero E, Monge-Viquez M, Salazar-Sánchez L. Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria: incidencia y características clínico-patológicas. *Acta méd. Costarric* 2010; 52 (2)
24. Jorge R Uribe, Carlos A Hernández, Francisco Menolascino, Joel E, Rodríguez, Linda M Istúriz, María E Márquez, et al. Clasificación Molecular Del Cáncer De Mama *Rev Venez Oncol* 2010;22(2):109-116
25. Shaheenah Dawood, Kristine Broglio, Aman U. Buzdar, Gabriel N. Hortobagyi, and Sharon H. Giordano. Prognosis of Women with Metastatic Breast Cancer by *HER2* Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *J Clin Oncol*. Jan 1, 2010; 28(1): 92–98.
26. José Palacios¹, Xavier Andreu. María José Calasanz, Ángel Concha, José María Corominas, Tomás García-Caballero, et al. Recomendación para la determinación de *HER2* en cáncer de mama. *REV ESP PATOL* 2009; 42(1): 3-16
27. Marián Carretero. Nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer de mama. *Barcelona-España. Offarm.* 2002;21(6)
28. M.A. Arrechea Irigoyen, F. Vicente García, A. Córdoba Iturriagoitia, B. Ibáñez Beroiz, M. Santamaría Martínez, F. Guillén Grima. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2011, 34 (2)
29. Hedden L, O'Reilly S, Lohrisch C, Chia S, Speers C, Kovacic L, Taylor S, Peacock S. Assessing the real-world cost-effectiveness of adjuvant trastuzumab in *HER-2/neu* positive breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(2):164-71
30. Lam L, Czerniecki BJ, Fitzpatrick E, Xu S, Schuchter L, Xu X, Zhang H. Interference-Free *HER2* ECD as a Serum Biomarker in Breast Cancer. *J Mol Biomark Diagn*. 2014; 4(3):151.
31. Essayed M Ali, Ahmed R. H. Ahmed, Aymen M.A. Ali. Correlation of Breast Cancer Subtypes Based on ER, PR and *HER2* Expression with Axillary Lymph Node Status. *Cancer and Oncology Research*. 2014; 2(4):51-57.
32. Jung Sun Lee, Minkyung Oh and the Korean Breast Cancer Society. *Reproductive Clinical Breast Cancer*. 2014; 2.42

33. Jung Sun Lee, Minkyung Oh and the Korean Breast Cancer Society. Effects of interval between age at first pregnancy and age at diagnosis on breast cancer survival according to menopausal status: a register-based study in Korea. *BMC Women's Health* 2014, 14:113
34. Dong Y, Van Tine BA, Oyama T, Wang PI, Cheng EH, Hsieh JJ. Taspase1 cleaves MLL1 to activate cyclin E for HER2/neu breast tumorigenesis. *Cell research*. 2014; 24(11)
35. Cao XZ, Xiang HL, Quan MF, He LH. Inhibition of cell growth by BrMC through inactivation of Akt in HER-2/neu-overexpressing breast cancer cells. *Oncology letters* 2014; 7(5):1632-1638
36. Alzahrani S.A. Chaudhary A. Mahmood S. Buhmeida A. Al-Maghrabi J. Merdad A. et al. Evaluation of HER 2 gene expression patterns among Saudi breast cancer patients using conventional IHC and modern BDIH techniques. *Beyond Cancer Genome*, Harvard Medical School, Boston, USA; 2014; 5
37. José Baselga, Javier Cortés, Sung-Bae Kim, Seock-Ah Im, Roberto Hegg, Young-Hyuck Im, Laslo Roman, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:109-119
38. José Baselga, Mario Campone, Martine Piccart, Howard A. Burris, III, Hope S. Rugo, Tarek Sahmoud, Shinzaburo Noguchi, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl J Med* 2012; 366:520-529
39. Sunil Verma, David Miles, Luca Gianni, Ian E. Krop, Manfred Welslau, José Baselga, Mark Pegram, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783-1791
40. E. C. Inwald, O. Ortmann, F. Zeman, M. Koller, F. Hofstädter, M. Gerstenhauer, et al. Guideline concordant therapy prolongs survival in HER2-positive breast cancer patients: results from a large population-based cohort of a cancer registry. *Biomed Res Int*. 2014
41. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, , et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-

- positive, clinical stage I—III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012. 13(9): 869 - 878
42. Yip AY, Tse LA, Ong EY, Chow LW. Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Anti-Cancer Drugs* 2010; 21(5): 487-493

ANEXOS

ANEXO 1

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD PARA CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA CON HERB-2 POSITIVO

1. Nro. Administrativo: Edad: Procedencia:

2. Nombre:

Antecedentes:

3. Fecha: .../.../... TE..... Signos y Síntomas.....

Nota:

4. Examen Físico:

Mamas: Consistencia..... Tamaño:x.....x.....cm

Masa Palpable	SI	NO	Dolor a la palpación	SI	NO
Nódulos axilares	SI	NO	Secreción del pezón	SI	NO
Piel de Naranja	SI	NO	Pezón invertido	SI	NO

5. Dx: Fecha(.../.../...) Carcinoma ductal infiltrante de mama

T.....N.....M.....Estadio Clínico:

6. Operación: Fecha (... /... /...) Tipo:

Hallazgos:

Biopsia: No.....-.....Lugar:

Observaciones.....

Tratamiento:

6. Exámenes Auxiliares: Herceptest...../..... /..... Resultado:.....

FECHA	Ca 15.3	CEA	Ca 125
...../...../.....			
...../...../.....			
...../...../.....			

RE (.....) RP (.....), otros:.....

Ecografía y/o Mamografía

...../...../.....:.....
/...../.....:.....
/...../.....:.....

Tomografía y/o Gammagrafía

...../...../.....:.....
/...../.....:.....
/...../.....:.....

7. Evolución:

Complicaciones: (Sí) (No) Fecha:/..... /.....:

.....

Muerte (si) (no) Fecha:/..... /.....:.....

.....

ANEXO 2:

Clasificación TNM de Cáncer de Mama

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

Metástasis
M0 No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia
cM0 (i+) No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero existen depósitos moleculares o microscópicos detectados por células tumorales circulantes en sangre, médula ósea o ganglios regionales menores a 0.2 mm in un paciente sin síntomas de metástasis
M1 Metástasis a distancia detectables

ANEXO 3:

ESTADIAJE:

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

ANEXO 4:
Clasificación Molecular de Schnitt

Tabla 1: Clasificación molecular del cáncer invasivo de mama (Schnitt, 2010)			
	Subtipos moleculares		
	Luminal	HER2	Basal
Perfil de expresión génica	ER (+) y/o PR (+) y otros genes asociados. Tipo A: HER2 (-) Tipo B: HER2 (+)	HER2 (+) ER (-) / PR(-)	HER2 (-) / ER (-) / PR(-) CK (+) EGFR (+)
Características Clínicas	70% de los cánceres invasivos Luminal B tiende a ser de grado histológico mayor que el tipo A	15% de los cánceres invasivos En muchos casos tumores de grado histológico alto y nódulos afectados	15% de los cánceres invasivos Se denomina triple negativo Más frecuente en mujeres afroamericanas
Respuesta a tratamiento	Responden a terapia hormonal. Respuesta variable a quimioterapia (mayor respuesta en el tipo B). El tipo A tiene mejor pronóstico que el B	Responden a trastuzumab y a quimioterapia basada en antraciclina	No responde a terapia hormonal ni a trastuzumab
Pronóstico	Bueno	Generalmente malo	Generalmente malo

ANEXO 5

Método de Kaplan-Meier o Método del producto límite, proporciona una curva de sobrevida obteniendo la tasa de sobrevivencia acumulada más exacta. Da una tasa de sobrevida cada vez que un paciente de la serie fallecía (basado en una medida continua en el tiempo), permite retiros del estudio durante el curso del seguimiento para los cuales van a ser calculadas las tasas de sobrevida.

Para su cálculo primero requiere ordenar los tiempos de sobrevida desde el más corto hasta el más largo. El segundo paso es hacer una tabla con las seis columnas siguientes;

t, diferentes tiempos de supervivencia, observados en meses.

r, Número de muertes en el mes t.

n, Número de individuos bajo observación en el mes t.

pc, Probabilidad de individuos bajo observación en el mes t que no han muerto en t meses, es decir $(n-r)/h$.

$Pr(T>t)$ Probabilidad estimada de supervivencia superior a t meses

ee, El error estándar para la probabilidad de supervivencia estimada por encima de t meses

ANEXO 6

Test de log-Rank o test de Mantel-Haenzel: Se utiliza para comparar las funciones de supervivencia de dos o más poblaciones, detecta la diferencia que se produce entre dos curvas de supervivencia cuando la tasa de mortalidad en un grupo es considerablemente mayor que la correspondiente tasa en un segundo grupo, y la relación entre las dos tasas es constante a lo largo del tiempo. Esto equivale a decir que, a condición de que sobreviva a t unidades, la posibilidad de que un individuo muera en un intervalo breve que sigue a t es k veces superior en un grupo que en otro, y esto para todos los valores de t . La hipótesis nula de que no hay diferencia en la supervivencia de ambos grupos se representa por el valor $k=1$, es decir una proporción de 1.

La idea básica subyacente del test de log-Rank incluye el examen cada vez que una o más muertes ocurran. A partir del número de vivos en cada grupo justo antes del momento de la muerte observada y el número de muertes observadas en este tiempo, podemos calcular la cifra de muertes que podrían esperarse en cada uno de los grupos si la hipótesis nula es verdadera, es decir, si las tasas de mortalidad son idénticas. Por ejemplo, si el grupo 1 tiene seis individuos en t y el grupo 2 tiene tres, las muertes observadas en t deberían distribuirse con la proporción 2:1 entre ambos grupos, si la hipótesis nula es verdadera. Si han ocurrido tres muertes en t , deberíamos esperar dos en el primer grupo y una en el segundo. Si solo se ha producido una muerte en t diríamos que el número esperado en el grupo 1 es $2/3$ y el grupo 2, $1/3$. Observemos que el número esperado de muertes no necesita corresponderse con un número entero.

Para completar el test log-Rank sumaremos, en ambos grupos por separado, el número de muertes observadas y esperadas en todos los tiempos. Estos números son comparados a continuación. Si O_1 y O_2 (abajo) son el número de muertes observadas en ambos grupos y E_1 y E_2 , las cifras de muertes esperadas, calculadas sumando los números esperados en cada tiempo, utilizamos la fórmula estadística siguiente para esta comparación:

$$T = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

Si la hipótesis nula es verdadera, T se distribuye aproximadamente como una variable aleatoria X_2 (chi cuadrado con un grupo de libertad). Siendo que T_0 representa el valor observado de T para una serie de datos, entonces el nivel de significación del test de log-Rank viene dado por $\Pr(T \leq t_0)$

El uso de $T = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$ como test estadístico y la suposición de

Que T sigue una distribución chi cuadrado si la hipótesis nula es cierta, constituye una aproximación particularmente adecuada para los cálculos manuales. Esta aproximación puede mejorarse, y a menudo los programas de ordenadores para calcular el test de log-Rank utilizarán una forma alternativa del test estadístico.

El test de log-Rank puede generalizarse para comparar la igualdad de supervivencia en más de dos poblaciones en estudio (grupo). El número de muertes en cada tiempo del suceso y las proporciones de sujetos del estudio en cada grupo en aquel momento se utilizarán para calcular la cifra esperada de muertes en cada grupo, y el test estadístico T es la suma de cantidades $(O-E)^2/E$ para cada grupo.

Para realizar los cálculos requeridos por un test de log-Rank conviene montar una tabla con diez columnas. Las columnas incluidas serán las siguientes.

T tiempo del suceso en meses

N número de individuos aún en observación el mes t

N_1 número de individuos en el grupo 1 aún bajo observación el mes t

N_2 número de individuos en el grupo 2 aún bajo observación el mes t

R número de muertos registrados el mes t

C número de censurados registrados el mes t

O_1 números de muertos en el grupo 1 registrados el mes t

O_2 número de muertos en el grupo 2 registrados el mes t

E_1 número esperado e muertos en el grupo 1 el mes t

E_2 numero esperado e muertos en el grupo 2 el mes t

