

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**HER2 como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia
neoadyuvante en los tumores primarios (T) por carcinoma ductal de
mama**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

Villanueva Baltuano, Miryam Karina

Asesor:

Yan Quiroz, Edgar Fermín

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9128-4760>

TRUJILLO – PERU

2024

HER2 como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en los tumores primarios (T) por carcinoma ductal de mama

INFORME DE ORIGINALIDAD

19% INDICE DE SIMILITUD	19% FUENTES DE INTERNET	5% PUBLICACIONES	14% TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	---------------------------------------

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	6%
2	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	5%
3	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	2%
4	Submitted to Universidad Nacional de Trujillo Trabajo del estudiante	1%
5	Margelí Vila, Mireia, Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Medicina. "Factores pronósticos y predictivos de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas en una serie de cáncer de mama", Bellaterra : Universitat Autònoma de Barcelona,, 2012 Fuente de Internet	1%

6	Baulies Caballero, Sonia, Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva et al. "Factores predictivos de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama", [Barcelona] : Universitat Autònoma de Barcelona,, 2014 Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	1%
8	T. Sengoz, Y.A. Karakaya, A. Gültekin, O. Yaylali, H. Senol, D. Yuksel. "Correlación entre la captación de 18F-FDG del tumor primario con los factores pronósticos y subtipo molecular del cáncer ductal de mama", Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, 2021 Publicación	1%
9	repositorio.unc.edu.pe Fuente de Internet	1%
10	Submitted to Universidad de Monterrey Trabajo del estudiante	1%
11	inba.info Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

Declaración de originalidad

Yo, EDGAR FERMIN YAN QUIROZ, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "HER2 como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en los tumores primarios (T) por carcinoma ductal de mama", autor MIRYAM KARINA VILLANUEVA BALTUANO, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 19%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 02 de enero del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "HER2 como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en los tumores primarios (T) por carcinoma ductal de mama", y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 05 de enero del 2024



Edgar Fermín Yan Quiroz
CIRUJANO ONCÓLOGO
CMP. 41041 RNE. 30405

FIRMA DEL ASESOR

Yan Quiroz, Edgar Fermín

DNI: 18138813

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9128-4760>



FIRMA DEL AUTOR

Villanueva Baltuano, Miryam Karina

DNI: 42357250

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Her 2 como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en los tumores primarios (T) por carcinoma ductal de mama en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta – ESSALUD, durante el periodo 2021 – 2022

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Cáncer y enfermedades no transmisibles

3. TIPO DE INVESTIGACION

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO

Unidad de Segunda Especialidad _ Facultad de Medicina Humana

5. EQUIPO INVESTIGADOR:

5.1. Autor: Villanueva Baltuano, Miryam Karina

5.2. Asesor: Yan Quiroz, Edgar Fermín

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta EsSalud, Trujillo – La Libertad.

7. DURACION TOTAL DEL PROYECTO

FECHA DE INICIO: 01 de enero del 2021

FECHA DE TÉRMINO: 30 de mayo del 2022

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

El presente proyecto de tesis tiene como objetivo principal demostrar el factor predictivo del status HER2 para la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en tumores primarios (T) por carcinoma ductal de mama en pacientes atendidos en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta EsSalud. Se realizará un estudio observacional, analítico, cohortes en los pacientes con carcinoma ductal de la mama con receptores de Her2 positivos en el periodo comprendido entre enero 2021 y mayo 2022. Previa información a los pacientes y obtención del consentimiento informado, se obtendrán los datos de las variables necesarias tanto de las historias clínicas como de la entrevista personal, registrándolos en una hoja de cálculo de Excel. Los resultados de anatomía patológica serán revisados al inicio del estudio. Se utilizarán tablas cruzadas con frecuencias simples, porcentuales y gráfico de barras. El análisis estadístico se efectuará mediante el test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher, considerándose significativas si la posibilidad de equivocarse fuese menos al 5% ($p < 0.05$). El intervalo de confianza se calculará al 95% del estadígrafo correspondiente

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante los últimos 20 años, se ha logrado un gran progreso en el tratamiento del cáncer de mama y la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama ha mejorado significativamente con el desarrollo de tratamientos integrales, pero la relación entre las características clínicas y los factores pronósticos para la eficacia de tratamientos específicos no se han dilucidado (1, 2). La amplificación del gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o su sobreexpresión de proteínas (HER2-positividad) ocurre en el 20% - 30% de los cánceres de mama, y para estas pacientes, la tasa de respuesta patológica completa (pCR) es más alta.

La quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab predice una mejor supervivencia (3). Por el contrario, para los pacientes HER2 negativos que no responden a un neoadyuvante inicial (tratamiento con ciclofosfamida citotóxica y antiangiogénica más epirrubicina (CE) con o sin bevacizumab), una terapia neoadyuvante con everolimus y paclitaxel no mejoró la tasa de pCR (4). Los estudios de factores predictivos de respuesta a la quimioterapia en el cáncer de mama avanzado suelen verse afectados por tratamientos anteriores, y la evaluación de la eficacia de las quimioterapias adyuvantes está influenciada por la cirugía y requiere un período de observación prolongado.

Para estudiar los efectos de varios factores clínicos y patológicos en diferentes quimioterapias para el cáncer de mama primario, la comparación de la aplicación preoperatoria de fármacos y la cirugía combinadas facilita una comparación directa de la represión tumoral y los factores predictivos entre diferentes tratamientos. Se sabe que los regímenes basados en antraciclinas son muy eficaces para el tratamiento del cáncer de mama y se utilizan con mayor frecuencia en entornos de quimioterapia neoadyuvante.

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Un estudio de Bartlett et al (5) muestra que los pacientes con tumores HER2 negativos obtuvieron mayor beneficio con la quimioterapia (antraciclinas) adyuvante que los pacientes con tumores HER2 positivos. Otra serie (6) sugiere que los tumores HER2 positivos tenían una tasa más baja de pCR que los tumores HER2 negativos, y el estado HER2 negativo seguía siendo un predictor favorable independiente de pCR, después de controlar la edad, el estado de los receptores hormonales como son el estrógeno y progesterona, el tamaño del tumor y los ciclos de quimioterapia. Así como el grado del tumor, en un análisis multivariado de quimioterapias neoadyuvantes basadas en antraciclinas.

Wang et al (7) evalúan datos clínicos de 309 pacientes con cáncer de mama en estadio IIA-IIIC que fueron tratadas con quimioterapias neoadyuvantes desde enero de 2003 hasta diciembre de 2008. Todos los pacientes recibieron quimioterapias neoadyuvantes con regímenes de CE (dosis densa intensa [IDD]) o paclitaxel + epirrubicina (TE) después de biopsias con aguja gruesa de tumores primarios y su examen inmunohistoquímico para receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PgR) y estado de HER2. comparado. La última fecha de seguimiento fue marzo de 2014, con una mediana de seguimiento de 60 meses. La tasa de respuesta patológica completa (pCR) global fue del 14,3% y el factor principal que influyó en la eficacia de la quimioterapia fue la expresión de HER2. La tasa de pCR fue significativamente mayor para los pacientes con sobreexpresión de HER2, en comparación con los pacientes con baja expresión de HER2 (27,5% frente a 9,6%, $p < 0,001$). El riesgo de recurrencia para los pacientes con pCR disminuyó 1,12 veces en comparación con los pacientes sin pCR (supervivencia libre de enfermedad [SSE] a 5 años: 81,8% frente a 65,7%, $p = 0,038$). Los pacientes del subgrupo de sobreexpresión de HER2 se beneficiaron más de la pCR que los del grupo de baja expresión de HER2 (SSE a 5 años: 86,4% frente a 62,1%, $p = 0,049$).

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

El cáncer de mama representa la segunda neoplasia más frecuente en nuestro país, afecta a la mujer adulta y es una causa importante de carga de enfermedad, produce un gran impacto económico y la sobrevida está condicionada al diagnóstico y tratamiento oportuno y temprano. En este escenario, es importante poder demostrar el mejor efecto al tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama ductal localmente avanzado haciendo uso de los biomarcadores como el HER2, utilizando el Score RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) como parámetro de evaluación clínica como respuesta al tratamiento.

En este contexto, nos planteamos el siguiente problema:

Enunciado del Problema

¿Es el Her2 factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en los tumores primarios (T) por carcinoma ductal de mama en pacientes del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2021 – 2022?

5. OBJETIVOS

GENERAL

Demostrar el factor predictivo del status HER2 para la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en tumores primarios (T) por carcinoma ductal de mama.

ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de pacientes con status HER2 negativos que presentan respuesta objetiva parcial y completa luego de quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar la frecuencia de pacientes con status HER2 positivo que presentan respuesta objetiva parcial y completa luego de quimioterapia neoadyuvante.
- Comparar la frecuencia de pacientes con respuesta objetiva parcial y completa luego de quimioterapia neoadyuvante según el status HER2

6. MARCO TEORICO

La terapia neoadyuvante (NAT) es una alternativa de terapia estándar en el cáncer de mama (BC) [1, 2]. Aunque la proporción de pacientes que logran una respuesta patológica completa (pCR) a la terapia neoadyuvante (quimioterapia) ha aumentado, 40 - 80% de los pacientes, dependiendo del subtipo biológico de su tumor, no consiga un pCR. Se ha demostrado consistentemente que la pCR es un factor pronóstico muy bueno para un beneficio a largo plazo de NAT, especialmente para triple

negativo (TNBC) y HER2- BC positivo [3-6]. Al igual que en el entorno adyuvante, el beneficio absoluto de la quimioterapia es menor para los tumores con receptores hormonales positivos (HR +), lo que resulta en una tasa de pCR más baja. No obstante, los pacientes con HR + que, independientemente de su estado HER2 lograr un pCR tener un mejor estado libre de enfermedad (SSE) y en general supervivencia (SG) en comparación con los pacientes que no alcanzan la RCp.

A pesar de que el pCR tiene una sólida información de pronóstico, existen pacientes con RCp que recaen (número pequeño) y pacientes que no logran la RCp y nunca experimentan una recaída (gran número). Por tanto, otras herramientas con un estilo más refinado separación de los pacientes en grupos con un menor y un mayor riesgo de recaída. La puntuación CPS-EG ha sido construida y validada como una herramienta de pronóstico, teniendo en cuenta considerar la carga tumoral antes y después de la terapia, así como el receptor de estrógenos y la graduación [7, 8]. Seleccionar pacientes con resistencia a una terapia determinada antes del inicio de la terapia sería el objetivo final.

Generalmente, la identificación de pacientes con una menor probabilidad de lograr una RCp puede basarse en factores clínicos y, en la era de la investigación traslacional, en biomarcadores.

Factores clínicos

Entre los factores clínicos, la edad es un predictor importante de respuesta. Los pacientes jóvenes alcanzan tasas de pCR más altas después de NAT [9] (fig. 1 [10]). En el estudio GeparTrio, la edad fue el único factor predictivo independiente para lograr un pCR en TNBC. El factor más importante para la supervivencia en TNBC es pCR. En los tumores HR + / HER2 +, la edad también parece proporcionar información de pronóstico en pacientes que logran una RCp [10]. El índice de masa (IMC) y la edad están estrechamente relacionados [11]. Pacientes con un IMC alto tienen una probabilidad significativamente menor de lograr un pCR, y los pacientes con un IMC normal también tienen las mejores DFS y OS.

Los pacientes que tienen una respuesta clínica temprana a la quimioterapia después de los primeros 2 - 4 ciclos tienen un pCR significativamente más alto que los que no responden a los primeros 2 - 4 ciclos. En general, los grupos que respondieron logran un pCR de aproximadamente el 22%, mientras que los pacientes que no responden tienen una tasa de pCR de sólo aproximadamente 5% [12, 13]. Varios ensayos han estudiado si la adaptación de tratamiento de acuerdo con la respuesta temprana tiene un impacto en la respuesta y / o la supervivencia [14-16]. El estudio GeparTrio [9, 12, 13] investigó si la intensificación de la terapia en el momento de la respuesta es superior a la terapia estándar. Intensificar la terapia en los pacientes que respondieron, así como cambiar el tratamiento en los pacientes que no respondieron resultó en una mejora SLE y SG, aunque el pCR no se incrementó. Sin embargo, este enfoque parece aplicarse solo a los pacientes con un tumor HR +. Para los pacientes con un tumor HR negativo (HR-), el factor pronóstico más importante es la RCp, y la adaptación del tratamiento según la respuesta no tuvo un efecto.

Biomarcadores

Identificación reciente de biomarcadores para predecir la respuesta y la resistencia se ha convertido en un importante objetivo de investigación en NAT. El panorama terapéutico se ha vuelto cada vez más complejo, y por lo tanto la necesidad de seleccionar el tratamiento adecuado para los pacientes es crucial [17]. El estado de FC sigue siendo uno de los biomarcadores más importantes en BC. En casi todos los ensayos clínicos Al investigar el tratamiento neoadyuvante, el estado de la FC fue predictivo de una respuesta más baja pero una mejor supervivencia [3]. Para encontrar marcadores adicionales de TNBC, nosotros y otros hemos investigado el receptor de andrógenos (AR). Este marcador es independiente marcador de pronóstico para la SSE y la SG en general [18]. Pacientes con un tumor AR + tuvo una tasa de pCR significativamente menor que aquellos con un tumor AR - [19]. En TNBC no hubo diferencia con respecto a pCR entre receptor de andrógenos

positivo o pacientes negativos en este estudio, pero otros encontraron una diferencia en favorecer una mayor tasa de pCR para los pacientes con TNBC que también fueron AR– en comparación con pacientes AR + TNBC [20].

La proliferación es probablemente el factor más importante que predice una pCR después de NAT, y se han propuesto diferentes sustitutos de la proliferación. Se ha demostrado que el grado del tumor es un predictor independiente de un pCR en la cirugía con grado 3 tumores son los más favorables [9]. Las tasas de pCR más altas se detectaron en pacientes jóvenes (<40 años) con tumores indiferenciados. El análisis de subgrupos reveló que la clasificación seguía siendo predictiva en los tumores luminales A y B. Incluso se ha demostrado la subtipificación intrínseca sustituta mediante la clasificación de tumores para superar el subtipo intrínseco en términos de predicción de respuesta [21]. El marcador de proliferación Ki67 es una herramienta valiosa que proporciona información predictiva sobre la respuesta NAT y pronóstico a través de subgrupos moleculares [22]. Al ser una variable continua, se han definido numerosos puntos de corte para Ki67 para tratar de distinguir a los que tienen un mejor de los que tienen un peor pronóstico [23, 24]. Un tema que permanece en debate es el diferente comportamiento del marcador en cuanto a su valor predictivo y pronóstico en diferentes subgrupos moleculares.

En los tumores HR +, el punto de corte de Ki67 del 14% ha sido validado como distintivo de pronóstico bueno (luminal A) y subtipos de pronóstico pobre (luminal B) [25], y ha sido utilizado para recomendaciones [26]. Sin embargo, el punto de corte es bastante arbitrario, y se ha propuesto un límite del 20% en su lugar [27].

El índice de grado genómico (GGI) es una firma de expresión génica que se ha demostrado que supera la evaluación clásica del grado histológico en términos de predicción y clasifica la muestra de tumor en riesgo bajo o

alto en lugar de grados 1, 2 o 3. En el entorno normal de HER2, el GGI alto fue significativamente y predictivo de forma independiente para una mayor respuesta a la quimioterapia independientemente del estado de la FC [28]. Sin embargo, a pesar de tasas de respuesta más altas, los pacientes con IG alto tuvieron un peor pronóstico en términos de SSE a distancia si también fueran estrógeno positivo, una relación que ya se había visto al usar clasificación histológica como predictor.

La puntuación de recurrencia (RS) es un panel de 21 genes que se configurada para cuantificar el riesgo de recurrencia en ganglios positivos para estrógenos pacientes negativos [29]. También se ha descrito que la RS se correlaciona con la pCR, de modo que los pacientes con RS alta y, por lo tanto, con alto riesgo de recurrencia, también son los que tienen más probabilidades de beneficiarse de la quimioterapia [30]. Del mismo modo, el ROR (riesgo de recaída puntuación), que se basa en el PAM 50 (el análisis de predicción de microarrays 50) ensayo, se ha investigado dentro del Estudio NOAH y se encontró que es altamente predictivo de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Como se muestra para el RS, los pacientes con alta ROR mostraron tasas de pCR más altas que aquellos con ROR baja o intermedia [31]. Otro enfoque para evaluar la probabilidad de respuesta al tratamiento es el uso de marcadores de inmunidad, debido al efecto sugerido del sistema inmunológico para mejorar la eficacia de la quimioterapia [32].

Se ha propuesto que los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) proporcionen información sobre la predicción de pCR en varios de estudios. Los TIL se pueden agrupar en intratumorales (es decir, aquellos con contacto directo con las células tumorales), estromales (es decir, aquellos entre las células tumorales) y LPBC (linfocitos predominantes BC, es decir, si hay más linfocitos que células tumorales).

La infiltración de linfocitos utilizada como factor continuo es predictivo de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, y las muestras tumorales

clasificadas como LPBC habían aumentado significativamente las tasas de pCR en comparación con las no LPBC [33, 34]. Es más, se confirmó una asociación independiente entre TIL y respuestas más altas al trastuzumab y la quimioterapia en la enfermedad primaria por HER2 +, y se ha encontrado una correlación subyacente entre TIL y genes inmunes [35]. Los TIL también se ha demostrado que es indicativo de buen pronóstico después de la quimioterapia, especialmente en los tumores de células madre [36]. El papel de LPBC también fue investigado dentro del programa de investigación traslacional del reciente estudio GeparSixto, en el que resultados previos sobre el se validó el valor predictivo de LBPC en TNBC y HER2 + [37]. Hubo una diferencia significativa en las tasas de pCR entre los grupos sin LPBC y LPBC en la cohorte general. Esta fue aún más pronunciada en pacientes tratados con carboplatino, lo que indica un efecto predictivo real para carboplatino en HER2 + BC. Esto necesita ser validado. Además, se mostró que la regulación positiva de los genes inmunes (inmunosupresores, así como genes inmunoestimulantes) predicen pCR [38].

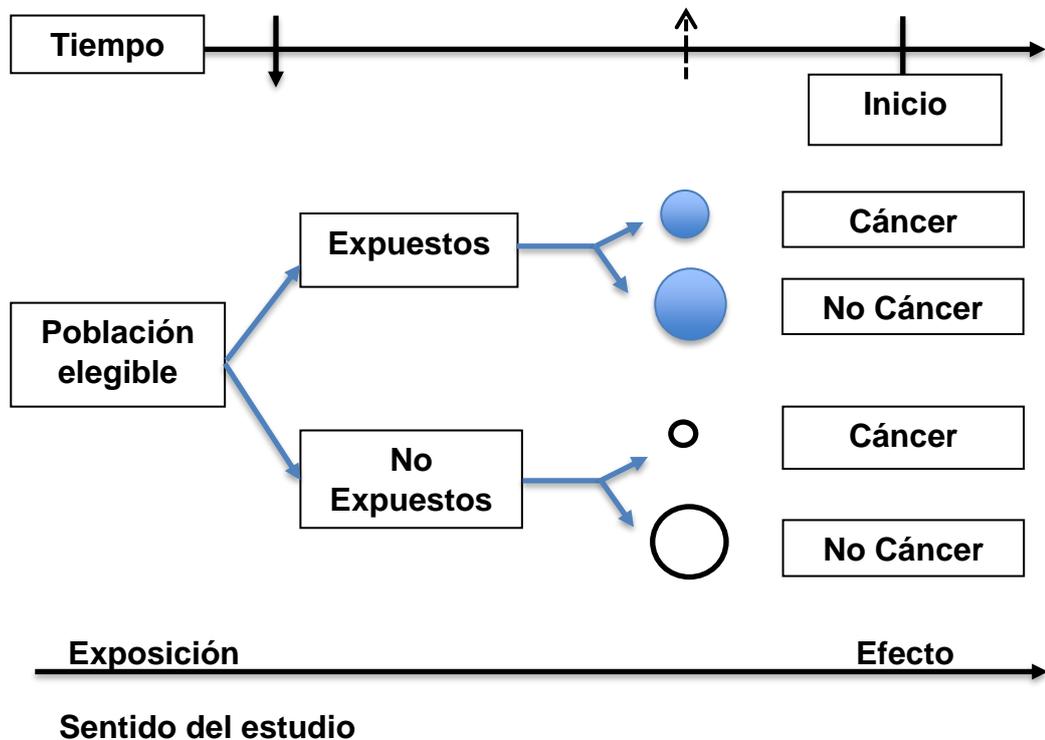
7. HIPOTESIS

H0: El HER2 no constituye factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neo adyuvante en los tumores primarios (T) por carcinoma ductal de mama.

H1: El HER2 constituye factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neo adyuvante en los tumores primarios (T) por carcinoma ductal de mama.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. Diseño de estudio: Cohortes retrospectivo.



b. Población, muestra y muestreo

Población diana o universo: El trabajo de investigación evaluará a todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal de mama que cumplan con los criterios de inclusión (censo muestra).

Muestreo: No probabilístico

Criterios de Inclusión:

- Paciente mujer mayor de 18 años, con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma ductal de mama tratadas con quimioterapia neo adyuvante.
- Pacientes con enfermedad local, es decir limitadas al tumor primario, en ausencia de metástasis ganglionar y a distancia.
- Historia clínica completa

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con enfermedad T4
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad neoplásica sincrónica
- Pacientes que han sido evaluadas y tratadas inicialmente en otra institución
- Pacientes que se retiren del tratamiento quimioterapéutico instaurado ya sea por abandono del tratamiento o por toxicidad hematológica.

Muestra y muestreo:

Unidad de Análisis: Paciente con carcinoma ductal de la mama en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta EsSalud

Unidad de Muestreo: Historias clínica de las pacientes con carcinoma ductal de la mama en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta EsSalud en el periodo entre enero de 2021 hasta abril del 2022.

Tamaño de la muestra: Para el cálculo del tamaño de la muestra se usará censo.

c. Definición operacional de variables:

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
HER2 POSITIVO	Categórica	Nominal	Positividad mediante inmunohistoquímica
RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)	Categórica	Nominal	<ul style="list-style-type: none">• Respuesta completa• Respuesta parcial• Progresión de enfermedad• Enfermedad estable

Operacionalización de variables:

DEFINICIÓN OPERACIONAL: pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal de mama

HER 2: es el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, también llamado ERBB2 (receptor tirosina quinasa 2 de Erb-B2). La terapia anti-HER2 (trastuzumab) más quimioterapia reduce la recurrencia, metástasis y mortalidad en pacientes con cáncer de mama con gen HER2 amplificado. Se determina a través del uso de la inmunohistoquímica (IHQ) con los siguientes resultados:

Positivo:

IHC 3+ (fuerte positivo): el tumor muestra una tinción membranosa circunferencial completa e intensa en > 10 % de las células tumorales (*se aprecia fácilmente usando un objetivo de baja potencia y se observa dentro de una población de células invasivas homogénea y contigua)

Equívoco:

IHC 2+: tinción completa de la membrana de débil a moderada observada en > 10 % de las células tumorales invasivas

Negativo:

IHC 1+: tinción tenue de membrana incompleta y dentro de > 10 % de las células tumorales invasivas.

IHC 0: no se observa tinción o tinción de membrana débil/apenas perceptible incompleta dentro de \leq 10 % de las células tumorales invasivas.

RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors): Los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos o RECIST se refieren a un conjunto de reglas publicadas que se utilizan para evaluar la carga tumoral con el fin de proporcionar una evaluación objetiva de la respuesta a la terapia.

d. Procedimientos y técnicas:

- Presentación de solicitud dirigida al director del Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta EsSalud con el fin de poder ingresar a la unidad de Oncología, unidad de archivos y de anatomía patológica; de dicha institución (**Anexo 1**).
- Una vez obtenido el permiso se procederá al estudio de pacientes que hayan tenido en su historia un diagnóstico de carcinoma ductal de la mama atendidos en la Unidad de cirugía oncológica del Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta EsSalud durante el periodo 2021-2022.
- Se evaluará el tumor primario de manera clínica, usando el examen físico, mamografía, ultrasonografía y tomografía helicoidal de tórax. Se determinará el tamaño tumoral máximo. Una vez que se confirme el diagnóstico histológico por biopsia core o incisional, se procederá a realizar la inmunohistoquímica. De salir el resultado de inmunohistoquímica de Triple negativo, Her 2 (+), la paciente será evaluada por Oncología Médica el cual velará por los criterios de inclusión y de ser positivos será tratada con quimioterapia neoadyuvante.
- Luego de finalizada la quimioterapia neoadyuvante, se empleará los criterios del RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) para determinar si hubo respuesta completa o parcial o sin respuesta (progresión de enfermedad o enfermedad estable).
- Las recolecciones de datos se registrarán en una ficha de recolección de datos y se archivarán en una hoja de cálculo en el programa de Excel.

e. Plan de análisis de datos:

Para la ejecución del trabajo se empleará un equipo informático portátil (laptop) con el sistema operativo de Windows 10. Los datos obtenidos se procesarán en los siguientes programas: Microsoft Excel 2016, se importarán en el programa Estadístico IBM SPSS STATISTICS 26 para su análisis.

Estadística Descriptiva:

En la estadística descriptiva se usarán tablas cruzadas con frecuencias simples y porcentuales y un gráfico de barras.

Estadística Analítica:

Para analizar la efectividad del marcador HER2 como predictor de la respuesta para la quimioterapia neoadyuvante se empleó el test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher

STATUS DEL HER2	Respuesta objetiva (Completa y parcial)	Sin respuesta (Progresión de enfermedad o enfermedad estable)	Valor p
HER2 +++			100
HER2 NEGATIVO			100
TOTAL			

Se considerará un valor p menor de 0.05 como estadísticamente significativo.

RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

EVALUACION DE LA RESPUESTA	HALLAZGOS
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones diana y reducción del eje corto de todos los ganglios linfáticos patológicos a ≤ 10 mm
Respuesta parcial	Disminución de al menos ≥ 30 % de la suma del diámetro máximo de las lesiones diana en comparación con el valor inicial.
Progresión de enfermedad	<p>Aumento de al menos ≥ 20 % en la suma de los diámetros máximos de las lesiones diana. La suma de los diámetros puede haber aumentado al menos 5 mm en comparación con la suma más pequeña del diámetro máximo registrado.</p> <p>O</p> <p>La aparición de nuevas lesiones, incluidas las detectadas por FDG – PET.</p>
Enfermedad estable	Ni respuesta parcial ni progresión de enfermedad

Las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fuese menor al 5% ($p < 0.05$).

f. Aspectos éticos:

Para que el proyecto se pueda realizar es necesario tener las autorizaciones legales, respetando las guías e indicaciones de la investigación biomédica en humanos, en base a la opinión del Comité de Ética del Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta - Essalud, Departamento de Investigación y del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo.

Igualmente, se deberá considerar los principios básicos de la Declaración de Helsinki. En el capítulo 3, la ejecución de la investigación está relacionada en promover y velar por la salud de los pacientes y el bienestar de la persona. Se tendrá que considerar el cuidado de la intimidad y confidencialidad de los datos obtenidos de la siguiente investigación sobre la integridad física, mental y social, según capítulos 11 y 23. Al llevar a cabo la investigación es importante tener el otorgamiento para la recolección, almacenamiento y análisis de los datos, en referencia al capítulo 25. Se contará con la aprobación del Comité de Investigación del Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta Essalud.

La investigación será ejecutada por el autor del estudio y será asesorado por un médico especialista en Cirugía oncológica del Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta EsSalud y de anatomía patológica del Hospital Belén de Trujillo.

El presente trabajo de investigación se encontrará disponible en el repositorio de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO:

N°	TIEMPO ETAPAS	2021												2022					
		E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	
1	Elaboración del proyecto	X																	
2	Presentación del proyecto		X																
3	Revisión bibliográfica	X	X	X															
4	Re ajuste y validación de instrumentos		X																
5	Trabajo de campo y captación de información			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
6	Procesamiento de datos			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
7	Análisis e interpretación de datos					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
8	Elaboración del informe			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
9	Presentación del informe																		X
10	Sustentación																		X

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Según la clasificación de gastos presupuestales MEF para el 2023 (18)				
Código	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio total
2.3	BIENES Y SERVICIOS			
2.3.1.1.1	Alimentos y bebidas			
2.3.1.1.1 1	Agua Mineral	50	S/ 2.00	S/ 100.00
2.3.1.5	Materiales y útiles			
2.3.1.5.1 2	<ul style="list-style-type: none"> • Millar de hojas papel bond A4-80 gr • Archivadores • Correctores • Caja lapiceros: azul, negro • Caja de lápices 	3 2 3 8 3	S/ 15.00 S/ 8.00 S/ 2.00 S/ 8.00 S/ 5.00	S/ 45.00 S/ 16.00 S/ 6.00 S/ 64.00 S/ 15.00
2.3.1.5.4	Electricidad, iluminación y electrónica			
2.3.1.5.4 1	<ul style="list-style-type: none"> • Energía eléctrica • Bombillas 	3	S/ 10.00	S/ 200.00 S/ 30.00
2.3.1.9.1	Materiales y útiles de enseñanza			
2.3.1.9.1 1	Textos y materiales impresos			S/ 900.00
2.3.1.9.1 2	Material didáctico y útiles de enseñanza			S/ 100.00
2.3.2	Contratación de servicios			

2.3.2 1.2 1	Pasajes y gastos de transporte			S/ 500.00
2.3.2 2.2	Servicios de telefonía e internet			
2.3.2 2.2 1	Servicio de telefonía			S/ 200.00
2.3.2 2.2 3	Servicio de internet			S/ 200.00
2.5.1	Subsidios			
2.5.3 1	Subvenciones financieras			S/ 330.00
TOTAL				S/ 2706.00

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, Rasmussen BB, Rose C. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19(14): 3376-3384.
2. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(3): 205-216.
3. Kim MM, Allen P, Gonzalez-Angulo AM, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24(8): 1999-2004.
4. Huober J, Fasching PA, Hanusch C, et al. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and everolimus in breast cancer patients with non-responsive tumours to epirubicin/ cyclophosphamide (EC) ± bevacizumab: results of the randomised GeparQuinto study (GBG 44). *Eur J Cancer.* 2013; 49(10): 2284-2293.
5. Bartlett JM, Munro A, Cameron DA, Thomas J, Prescott R, Twelves CJ. Type 1 receptor tyrosine kinase profiles identify patients with enhanced benefit from anthracyclines in the BR9601 adjuvant breast cancer chemotherapy trial. *J Clin Oncol.* 2008; 26(31): 5027-5035.
6. Yao L, Liu Y, Li Z, et al. HER2 and response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol.* 2011; 22(6): 1326-1331.
7. Wang J, Xu B, Yuan P, Li Q, Zhang P, Cai R, Ma F, Fan Y, Luo Y. HER2 as a predictive factor for successful neoadjuvant anthracycline chemotherapy of locally advanced and early breast cancer. *Int J Biol Markers* 2014; 29 (3): e187-e192.
8. Manuela Restrepo-Mejía, Ana María Guarín-García, Óscar Alejandro Bonilla-Sepúlveda, Melissa Rincón-Medina, Lina Marcela

Barrera-Arenas. Tumor response to neoadjuvant chemotherapy in molecular breast cancer subtypes in Medellin, Colombia. Retrospective cohort study. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2023. 30;74(2):143-152.

9. Mauricio Rodríguez, Diego Gonzalez, Farah El-Sharkawy, Mileny Castaño, Jorge Madrid. Complete pathological response in patients with HER2 positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy in Colombia. *Biomedica* 2023;43(3):396-405.

10. Federica Miglietta, Moira Ragazzi, Bethania Fernandes, Gaia Griguolo, et. Al. A Prognostic Model Based on Residual Cancer Burden and Tumor-Infiltrating Lymphocytes on Residual Disease after Neoadjuvant Therapy in HER2+ Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2023 Sep 1;29(17):3429-3437.

12. ANEXOS

ANEXO 01

SOLICITO: Autorización para revisión de Historias Clínicas de Pacientes del Servicio de Cirugía del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta EsSalud

Señor:

Director Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta EsSalud

Señor:

Yo, **Villanueva Baltuano, Miryam Karina** con **ID: 000005894**, médico residente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, expongo ante usted:

Que, por motivos de estudio, me encuentro elaborando un trabajo de investigación para el desarrollo de mi tesis, titulado “HER2 como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en los tumores primarios (T) por carcinoma ductal de mama” y habiendo centrado el estudio en pacientes del hospital que usted dirige, solicito acceder a las historias clínicas y láminas de patología de los pacientes del programa del área de Cirugía Oncológica; para de esta manera, ejecutar dicho trabajo de investigación.

Por lo expuesto:

Solicito a usted, acepte mi petición.

Atentamente:



MIRYAM KARINA VILLANUEVA BALTUANO

ID: 000005894

ANEXO N° 2:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

“HER2 como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en los tumores primarios (T) por carcinoma ductal de mama, durante el periodo 2021 - 2022”

Sr(a):

Por motivos de estudio, me encuentro elaborando un trabajo de investigación para el desarrollo de mi tesis titulado “HER2 como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en los tumores primarios (T) por carcinoma ductal de mama” mediante la revisión de historias clínicas y estudios de anatomía patológica.

Su participación es voluntaria y podrá retirarse del estudio si así lo creyera conveniente.

Declaro que se me ha informado sobre beneficios derivados de mi participación en el estudio, que es el siguiente:

Demostrar el factor predictivo del status HER2 para la respuesta a la quimioterapia neo adyuvante en tumores primarios (T) por carcinoma ductal de mama.

Por medio del presente acepto participar en el estudio.

FIRMA DEL PACIENTE

DNI:

ANEXO N° 3:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRES Y APELLIDOS: _____

DNI: _____

N° HISTORIA CLINICA: _____

1. **VARIABLE EXPOSICION:** Quimioterapia Neoadyuvante

SI NO

2. **VARIABLE DESENLACE:** Carcinoma ductal de la mama

SI NO

3. **VARIABLES INTERVINIENTES:**

- Resultado de inmunohistoquímica marcador HER 2 POSITIVO (3+) pretratamiento

SI NO

- Cambios histopatológicos de respuesta al tratamiento - RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

- Respuesta completa
- Respuesta parcial
- Progresión de enfermedad
- Enfermedad estable

- Estado:

- Vivo
- Fallecido