

Guayaquil, 02 de febrero de 2024.

Dra. María de los Ángeles Castillo Castillo Msc.
Gestora General de Posgrado
Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad de Guayaquil.
Ciudad.

De mi consideración.

Informo a usted sobre el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN** presentado por el **Dr. ESTEBAN HOMERO VILLA CÁRDENAS**, con CI: **0102917705**, del posgrado de **ONCOHEMATOLOGÍA** cuyo tema es: **“EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON EXPRESIÓN DE HER2-NEU 2+ INDETERMINADO”.**

El mismo que ha sido revisado y cumple con las normas establecidas por la Universidad, por lo cual queda aprobado dicho proyecto y puede continuar con el trámite respectivo.

Particular que comunico para los fines consiguientes.

Atentamente,



Firmado electrónicamente por:
**ADA MARÍA HERNÁNDEZ
GONZÁLEZ**

Dra. Ada María Hernández González.

Revisora asignada.

CI: 0961084159.



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
GESTORÍA GENERAL DE POSGRADO



OF. GGPFCM-045-ANTEP

Abril 14 del 2023

Médico

Esteban Homero Villa Cárdenas

RESIDENTE ESPECIALIZACIÓN ONCOHEMATOLOGÍA

INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL SOLCA

Ciudad

Por medio del presente oficio comunico a usted, que aplicando lo que consta en la Unidad Curricular de Titulación vigente en esta Gestoría su **Anteproyecto de Investigación** con el tema:

“EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON EXPRESIÓN DE HER2-NEU 2+ INDETERMINADO”.

Tutor: Dr. Felipe Campoverde Merchán

Ha sido revisado y aprobado por la Gestoría General de Posgrado el día **14 de abril del 2023**, por lo tanto, puede continuar con la ejecución del **Proyecto final de titulación.**

Revisor asignado: Dra. Ada Hernández González

Atentamente,



Firmado electrónicamente por:
MARÍA ANTONIETA
TOURIZ BONIFAZ

Dra. María Antonieta Touriz Bonifaz MSc.
GESTORA GENERAL DE POSGRADO

C. archivo

Revisado y Aprobado	Dra. María Antonieta Touriz B.
Elaborado	Tcnlga. Nadia Guerrero V.



UNIDAD CURRICULAR DE TITULACIÓN
FORMULARIO DE REGISTRO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN
PROGRAMAS DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

FECHA: Día: Mes: Año:

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN	UNIDAD ASISTENCIAL DOCENTE (UAD)
Oncohematología	ION Dr. Juan Tanca Marengo – SOLCA

Fecha Inicio Programa	Fecha Culminación Programa
Día: <input type="text" value="10"/> Mes: <input type="text" value="12"/> Año: <input type="text" value="2018"/>	Día: <input type="text" value="09"/> Mes: <input type="text" value="12"/> Año: <input type="text" value="2021"/>

DATOS DEL POSGRADISTA			
NOMBRES:	Esteban Homero	APELLIDOS:	Villa Cárdenas
Cédula No:	0102917705	Dirección:	Josefina Crespo 1 – 60
E-mail Institucional:	esteban.villac@ug.edu.ec	E-mail personal:	estevillac@gmail.com
Telf.convencional	074183034	Teléfono móvil:	0992280772

MODALIDAD/OPCIÓN DE TITULACIÓN:		
1. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN (X)	2. EXAMEN COMPLEXIVO ()	3. ARTÍCULO CIENTÍFICO ()

OPCIÓN DE TITULACIÓN: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
Tema: “EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON EXPRESIÓN DE HER2-NEU 2+ INDETERMINADO”.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.	
UNIDAD DE POSGRADO, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO – UG.	
LÍNEA:	Cuarta línea: Salud Humana, animal y del ambiente.
SUBLÍNEA:	Cuarta sublínea: metodologías diagnósticas y terapéuticas, biológicas, bioquímicas y moleculares.
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA.	
LÍNEA:	Área 4: Neoplasias. Subárea 4: mama.
SUBLÍNEA:	Tercera línea: nuevas subtecnología.
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONAL:	
LÍNEA:	Área 4: Neoplasias. Subárea 4: mama.
SUBLÍNEA:	Tercera línea: nuevas subtecnología.

PALABRAS CLAVE: cáncer de mama, neoadyuvancia, respuesta al tratamiento, HER2neu indeterminado

TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:
Estudio transversal tipo caso y control

	Nombres y Apellidos	C.I.
TUTOR (A):	Dr. Felipe Xavier Campoverde Merchán	0102903630
REVISOR(A):	Dra. Ada María Hernández González	0961084159
COORDINADOR (A) DEL PROGRAMA:	Dr. Guillermo Alejandro Paulson Vernaza	090491707-7

APROBACIÓN DEL TEMA DE INVESTIGACIÓN/SINOPSIS.		
f) Firmado electrónicamente por: FELIPE XAVIER CAMPOVERDE MERCHAN	f) Firmado electrónicamente por: ADA MARIA HERNANDEZ GONZALEZ	f) Firmado electrónicamente por: GUILLERMO ALEJANDRO PAULSON VERNAZA
Tut	Revisor(a)	Co
No. DE REGISTRO:	No. CLASIFICACIÓN:	

Guayaquil, 29 de enero de 2024.

CERTIFICADO.

El suscrito Dr. Felipe Xavier Campoverde Merchán, médico especialista en oncohematología del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo – Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil, en calidad de **tutor de tesis**, certifica:

Aprobar el proyecto titulado: **“EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON EXPRESIÓN DE HER2-NEU 2+ INDETERMINADO”.**

Presentado por el **Dr. Esteban Homero Villa Cárdenas** con CC 0102917705, médico posgradista de la especialización de oncohematología por la Universidad de Guayaquil.

Atentamente,



Firmado electrónicamente por:
**FELIPE XAVIER
CAMPOVERDE MERCHAN**

Dr. Felipe Xavier Campoverde Merchán.
CC 0102903630
Oncohematólogo.
Hospital Dr. Juan Tanca Marengo.
Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil.

Guayaquil, 30 de enero de 2024.

CERTIFICADO

El suscrito Dr. Guillermo Alejandro Paulson Vernaza, coordinador del posgrado de oncohematología del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo – Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil, certifica:

Aprobar el proyecto titulado: **“EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON EXPRESIÓN DE HER2-NEU 2+ INDETERMINADO”.**

Presentado por el **Dr. Esteban Homero Villa Cárdenas** con CC 0102917705, médico posgradista de la especialización de oncohematología por la Universidad de Guayaquil.

Atentamente,



firmado electrónicamente por:
GUILLERMO ALEJANDRO
PAULSON VERNAZA

Dr. Guillermo Alejandro Paulson Vernaza.
CI: 0904917077
Coordinador del posgrado de Oncohematología.
Hospital Dr. Juan Tanca Marengo.
Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil.

**DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION
INSTITUTO ONCOLOGICO NACIONAL**

“Dr. Juan Tanca Marengo”
de la Sociedad de Lucha Contra EL Cáncer del Ecuador, SOLCA
Sede Nacional Guayaquil

Ing. José Jouvín Vernaza
Presidente, Consejo Directivo Nacional
ION-SOLCA, Sede Nacional
(593-4) 3-718-700 Ext. 2304

CERTIFICADO

Dr. Ramón Villacreses
Presidente, Consejo Hospitalario
ION-SOLCA, Sede Nacional
(593-4) 3-718-700 Ext. 2318

La suscrita Dra. Tannia Rivera Rivera, jefe del Departamento de Docencia e Investigación del Instituto Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, S.O.L.C.A., certifica que:

Dr. Guido Panchana Egúez
Director Médico ION-SOLCA
(593-4) 3-718-700 Ext. 2123 - 2124

Se aprueba el proyecto de Investigación titulado “Efecto de la Quimioterapia neoadyuvante en cáncer ductal infiltrante de mama localmente avanzado con expresión de HER2-NEU 2+ Indeterminado”; cuyo autor es el Dr. Esteban Homero Villa Cárdenas, previa la obtención del título de Especialista en Oncohematología.

Dr. Gonzalo Puga Peña
Gerente del Instituto ION-SOLCA
(593-4) 3-718-700 Ext. 2137

Dra. Tannia Rivera Rivera
Jefe Dpto. Docencia e Investigación
ION-SOLCA Sede Nacional
(593-4) 3-718-700 Ext. 2386 - 2281

Atentamente,



*firmado digitalmente por
TANNIAMARIELLA
RIVERA RIVERA*

Dra. Tannia Rivera Rivera

Jefa Dpto. Docencia e Investigación



Guayaquil, 31 de enero de 2024.

*c.c.: Archivo
/Alexandra*

Dirección Ofic:
Av. Pedro Menéndez Gilberth, Cdl. Atarazana
Casilla Postal # 3623
Guayaquil – Ecuador
FAX: (593-4) 287-151

CERTIFICADO

La suscrita Dra. Tannia Rivera Rivera, Jefe del Departamento de Docencia e Investigación de SOLCA, certifica que:

La base de datos anonimizada para la realización del proyecto de Investigación: **“Efecto de la Quimioterapia neoadyuvante en cáncer ductal infiltrante de mama localmente avanzado con expresión de HER2-NEU 2+ Indeterminado”**; cuyo autor es el Dr. Esteban Homero Villa Cárdenas, son del Sistema Informático de SOLCA Guayaquil.

Atentamente,



Dra. Tannia Rivera Rivera

Jefe. Dpto. Docencia e Investigación

Guayaquil, 31 de enero del 2024.

/Alexandra



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
GESTORÍA GENERAL DE POSGRADO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO COMO
REQUISITO PREVIO PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOHEMATOLOGÍA

TEMA:

“EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER
DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO
CON EXPRESIÓN DE HER2-NEU 2+ INDETERMINADO”.

AUTOR:

DR. ESTEBAN HOMERO VILLA CÁRDENAS.

TUTOR:

MD. FELIPE XAVIER CAMPOVERDE MERCHÁN.

AÑO

2024.

GUAYAQUIL – ECUADOR.



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
COORDINACIÓN DE POSGRADO

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD.

Yo, Esteban Homero Villa Cárdenas,

DECLARO QUE

El proyecto de investigación titulado **“EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON EXPRESIÓN DE HER2-NEU 2+ INDETERMINADO”** como parte del requisito previo a la obtención del Título de Especialista en Oncohematología, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan a la bibliografía. Consecuentemente, este trabajo es de mi autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Proyecto de Investigación realizado.

Autor

Dr. Esteban Homero Villa Cárdenas,

CI: 0102917705

Dedicatoria.

A mi esposa Mónica, por su cariño, apoyo, infinita paciencia y compartir conmigo este viaje.

A mis hijos Joaquín y Juan, por soportar mi ausencia cada semana.

A mi mamá Marina, por sus consejos y su manera especial de quererme.

A mis papás adoptivos de Guayaquil Silvia y Rubén, a sus hijos y su nieta, siempre me hicieron tener los pies en la tierra y estar enfocado en la meta.

Y finalmente a mi papá, Segundo Homero, que desde el 2015 no está en esta dimensión, no hay un solo día en que no piense en ti y sé que en cada viaje has sido mi copiloto. Espero que estés orgulloso.

Agradecimientos.

Al Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo, que nos abrió las puertas y convertirse en nuestro hogar estos tres años.

A los coordinadores del Posgrado en SOLCA: Dr. Guillermo Paulson y Dra. Andrea Noboa, gracias por su apoyo y enseñanzas.

A los médicos del área de Oncología Clínica: Dra. Glenda Ramos, ex jefa del departamento, Dra. Ruth Engracia, jefa actual del departamento, Dra. Katherine García, Dra. Mayra Santacruz, Dr. Jorge Tomalá, Dr. Felipe Campoverde, Dr. Roberto Escala, Dra. Elina Rodríguez, Dra. Verónica Torres, así como a los médicos del área de Hematología: Dra. Katty Posligua, jefa del departamento, Dra. Francisca Ramírez y Dr. Carlos Plaza, gracias por su paciencia y por permitirme aprender de ustedes.

A los doctores: Dr. Juan Carlos Ruiz, Dra. Bella Maldonado, Dra. Mayhua Lam, Dr. Fabian Villareal, Dr. Javier Ladines, Dra. Jennifer Padilla y en su nombre al personal del Banco de Sangre, Dra. Aurora Romero y en su nombre al personal del Laboratorio de Citometría de Flujo, Dr. Fuad Huaman, Dr. Fernando Camacho (+), Dr. Juan Carlos Garcés, Dra. Nancy Lino, Dra. Mariana Vallejo, Dr. Rafael Caputi, Dra. Victoria Gordillo, Dr. Víctor Hugo Ávila, Dra. Carolina Chiamello, Dra. Doris Sánchez, Dra. Elfa Haro, Dr. Frankiln Carofilis, Dr. Juan Fiore, Dr. Carlos Regalado, Dra. Betty Salazar, Dra. Tannia Rivera, Dr. Fernando Cano, Dr. Joffre Lara, Dr.

Iván Nieto y Dr. Ernesto Paladines, quienes siempre estuvieron prestos en cada una de las rotaciones y en las interconsultas solicitadas para enseñarme lo esencial de cada una de sus ramas y su aplicación a la vida asistencial.

A mis compañeros residentes de oncohematología: Evelyn, Verónica y Emiliano, contra todo pronóstico lo logramos.

A mis amigos de guardia, Sergio, José, Patty, Alex, Fátima, Nelson, Andrea, Pía, Carlos, Lisette, Eddy, Oscar, Ena, Iliana, Jerry, Ivonne, Karen.... son muchos y perdón por omitir algún nombre, quienes se convirtieron en mi segunda familia y disfrutamos buenos momentos, sepan que los recuerdo siempre.

A las secretarias del área clínica: Mayra Choez, Verónica Escobar, Josselyn Jordán, Jessica Sánchez y Evelyn Morales, además de Alexandra Pino, secretaria de docencia y Lizeth Sarria, administradora de emergencia, que nos recordaban nuestras obligaciones por cumplir y siempre nos ayudaron y tendieron una mano amiga en el día a día de este sueño.

Finalmente, y no menos importante, como dicen en mi tierra, Dios le pague, Dr. Santiago Contreras, fui el último residente que tuvo el honor de rotar con Ud., y ese tiempo lo aproveché al máximo y lograr aprender una parte de su experiencia en el manejo de sus pacientes.

ÍNDICE.

RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
INTRODUCCIÓN.....	10
CAPÍTULO I.....	12
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	14
1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	15
1.4 FORMULACION DE OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	15
1.5 HIPOTESIS.....	17
CAPÍTULO II.....	18
MARCO TEÓRICO.....	18
2.1 TEORIA GENERAL.....	18
HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.....	18
CÁNCER DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA: SUBTIPOS MOLECULARES.....	21
EXPRESIÓN DE HER2 ^{neu}	25
EPIDEMIOLOGÍA.....	30
TRATAMIENTO.....	31
2.2 TEORIAS SUSTANTIVAS.....	39
FACTORES DE RIESGO.....	40
2.3 TEORIAS EMPIRICAS.....	41
CAPÍTULO III.....	44
3.1 METODOLOGÍA.....	44
3.1.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	44
3.1.2 POBLACIÓN.....	44
3.1.3 MARCO MUESTRAL.....	44
3.1.4. UNIDAD DE MUESTREO.....	46
3.1.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	46
3.1.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	46
3.1.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	47

3.1.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	48
3.1.7. METODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	56
3.1.8. ANALISIS Y PROCESAMIENTO DE DATOS.....	56
3.1.9 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	57
CAPÍTULO IV	58
4.1 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	58
4.2 DISCUSIÓN.....	81
4.3 CONCLUSIONES.....	86
4.4 RECOMENDACIONES.....	87
ANEXOS.....	101
Anexo 1. Matriz de datos	101
Anexo 2. Certificado Antiplagio	103
Anexo 3. Repositorio SENESCYT	104

RESUMEN.

ANTECEDENTES: A nivel de salud pública mundial y particularmente en Ecuador, el cáncer de mama (BC) es la primera causa de morbilidad y mortalidad en mujeres. El carcinoma ductal infiltrante (CDI) es el que con más frecuencia se diagnostica y, si es un estadio localmente avanzado, se usa quimioterapia neoadyuvante para reducir la carga tumoral y poder ser intervenido quirúrgicamente con intención curativa. **OBJETIVO:** Determinar el efecto de la quimioterapia neoadyuvante en el CDI de mama con expresión indeterminada de HER2neu en pacientes atendidas en el Instituto Oncológico Nacional (ION) Dr. Juan Tanca Marengo – SOLCA. **METODOLOGÍA:** Se realizó un estudio de corte transversal, de único centro, de tipo casos y controles en una muestra de 112 pacientes atendidas en el lapso entre el 01 de enero de 2015 a 31 de diciembre de 2019 que recibieron quimioterapia neoadyuvante con cirugía posterior. Los resultados se exponen en gráficos y tablas, con análisis de significación estadística según el caso. **RESULTADOS:** el promedio de edad fue de 50,4 años ± 11.36 ; 75 % de pacientes fueron postmenopáusicas. El HER2neu indeterminado fue del 11.9 % de total de pacientes atendidas y estuvo asociado con la presencia de receptores hormonales (OR: 2.21, IC 95 %: 1.01 – 4.84, $p=0.014$). No presento asociación la expresión de HER2neu con respuesta completa (OR: 0.90, IC 95 %: 0.36 – 2.22, $p=0.83$), parcial (OR: 1.03, IC 95 %: 0.44 – 2.38, $p=0.94$) o quimio resistencia (OR: 1.05, IC 95 %: 0.46 – 2.36, $p=0.90$). Tampoco se encontró asociación cuando se analizó si esta respuesta estuvo influenciada por la expresión de receptores hormonales. **CONCLUSIÓN:** No existe correlación entre la expresión indeterminada de HER2neu y la respuesta patológica completa, parcial o quimio resistencia tras la neoadyuvancia en pacientes sometidas a mastectomía radical o cirugía conservadora de mama. **Palabras clave:** cáncer de mama, neoadyuvancia, respuesta al tratamiento, HER2neu indeterminado.

ABSTRACT.

BACKGROUND: At the global public health level and particularly in Ecuador, breast cancer (BC) is the leading cause of morbidity and mortality in women. Infiltrating ductal carcinoma (IDC) is the most frequently diagnosed and, if it is a locally advanced stage, neoadjuvant chemotherapy is used to reduce the tumor burden and allow surgical intervention with curative intent. **OBJECTIVE:** To determine the effect of neoadjuvant chemotherapy in breast CDI with indeterminate expression of HER2neu in patients treated at the National Oncology Institute (ION) Dr. Juan Tanca Marengo - SOLCA. **METHODOLOGY:** A cross-sectional, single-center, case-control study was conducted in a sample of 112 patients seen from January 1, 2015 to December 31, 2019 who received neoadjuvant chemotherapy with subsequent surgery. The results are presented in graphs and tables, with analysis of statistical significance according to the case. **RESULTS:** the average age was 50.4 years ± 11.36 ; 75% of patients were postmenopausal. Indeterminate HER2neu was found in 11.9% of all patients seen and was associated with the presence of hormone receptors (OR: 2.21, 95% CI: 1.01 – 4.84, $p=0.014$). There was no association between HER2neu expression and complete response (OR: 0.90, 95% CI: 0.36 - 2.22, $p=0.83$), partial (OR: 1.03, 95% CI: 0.44 - 2.38, $p=0.94$) or chemo resistance (OR: 1.05, 95% CI: 0.46 – 2.36, $p=0.90$). Neither was any association found when analyzing whether this response was influenced by the expression of hormone receptors. **CONCLUSION:** There is no correlation between indeterminate HER2neu expression and complete or partial pathological response or chemoresistance after neoadjuvant therapy in patients undergoing radical mastectomy or breast-conserving surgery. **Keywords:** breast cancer, neoadjuvant treatment, response to treatment, HER2neu low.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (BC por sus siglas en inglés) ocupa el primer lugar entre los tumores diagnosticados a nivel mundial. Los recientes avances en tratamientos, tanto quirúrgicos como en radio oncología, han permitido que la terapéutica se optimice, además que los avances en inmunoterapia han logrado cambios en el pronóstico y en supervivencia general tanto en estadios locales, como en los localmente avanzados y metastásicos (*ProductAccess / eBook Content / ASCO Education*, s. f.).

A nivel mundial, el BC (tomando en cuenta solo el diagnosticado en mujeres) ha sobrepasado al cáncer de pulmón como el más comúnmente diagnosticado en ambos sexos, con un número estimado en 2 300 000 casos nuevos en 2020, lo que representa un 11.7 %; con relación a la mortalidad, es la quinta causa de muerte por cáncer a nivel del mundo, representando el 6.9 % de fallecimientos (Sung et al., 2021).

En los EE UU este tumor muestra una tendencia de aumento en la incidencia relacionada con la edad, siendo de 23.5 por 100 000 habitantes en el grupo entre 15 a 39 años y de 222.4 por 100 000 habitantes en el grupo entre los 40 a 64 años (Siegel et al., 2019) (Cronin et al., 2018).

A nivel de Ecuador, el Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) núcleo Guayaquil, presentó que la tasa cruda de incidencia es 39.6 por 100 000

habitantes, mostrando un incremento del 14 % con respecto al año previo, siendo más afectados los grupos de mayores de 60 años y con una tendencia al incremento de esta incidencia (Tanca Campozano et al., 2015). El Ministerio de Salud Pública (MSP) en su página institucional, informa que, según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), esta enfermedad es una de las principales causas de muerte en las mujeres del Ecuador, ocupando el puesto 11 de entre las causas generales de muerte, y siendo la primera entre las causas oncológicas (hubieron 3430 defunciones entre 2012 y 2017; en 2017 se registraron 670 defunciones por cáncer de mama en mujeres y 3 en hombres, lo que equivale a una tasa de mortalidad de 3.99 por 100 000 habitantes) (*Cifras de Ecuador – Cáncer de Mama – Ministerio de Salud Pública, s. f.*).

Los casos de BC que presentan sobreexpresión de la proteína HER2neu (definida como una expresión por inmunohistoquímica (IHQ) 3 + o como una IHQ 2+ con prueba por hibridación in situ (ISH) amplificada en la muestra de anatomía patológica) representan entre el 25 al 30 % de casos de BC (Meléndez Guevara & Asencio Aguedo, 2017), con un comportamiento diferente tanto clínico como biológico y patológico. En el año 2021, se publicó un estudio que analizó 3512 pacientes y los clasificó según la expresión de HER2neu, encontrando que el 34 % tuvo sobreexpresión de HER2neu, 31 % expresión incompleta/indeterminada/baja de HER2neu (20 % asociado a receptores hormonales positivos y 11 % con receptores hormonales negativos) y 35 % no tuvo expresión de HER2neu (13 % asociado a receptores hormonales positivos y 22 % con receptores hormonales negativos) (Denkert et al., 2021).

CAPÍTULO I

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El manejo del BC requiere de la intervención de un equipo multidisciplinario en las distintas fases del mismo, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, requiriendo que cada una de las partes sea parte de un todo para lograr éxito, traducido en la potencial curación de la paciente. Dicho esto, cada vez más se hace necesario en el área de oncología el investigar cuál es la mejor alternativa terapéutica para un manejo personalizado. En relación al BC, cada dos años en la ciudad de St. Gallen en Suiza, se reúne un concejo de expertos en BC a nivel mundial (que se llama el Consenso de St. Gallen), y este esfuerzo ha llevado a desarrollar una clasificación que ha intentado llegar a esta meta al tratar de responder tres preguntas: ¿Qué justifica el uso de terapia endocrina? ¿En qué se basa el uso de terapia anti HER2neu? Y finalmente ¿Qué condiciones avalan el uso de quimioterapia? (Goldhirsch et al., 2009); estas inquietudes se basan en que las células de la mama tienen expresiones que las permiten clasificar tanto como en células basales como en células luminales (Perou et al., 2000), cada una con expresiones clínicas diferentes cuando se transforman en malignas. El consenso de St. Gallen ha tenido varios avances desde el año 2009 hasta la actualidad: en el año 2011 (Gnant et al., 2011) y en el año 2013 (Goldhirsch et al., 2013), y basándose en cuatro marcadores de IHQ en la muestra de patología (Receptores de Estrógeno - ER -, Receptores de Progesterona - PR -, HER2neu y Ki 67) lo clasificaron en: Luminal A, Luminal B, HER2neu enriquecido y Triple Negativo (llamado también Basal like). Para el subtipo HER2neu enrich, se empezó el uso de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra esa diana terapéutica. Para el año 2015, se definió que los estudios de firma molecular (PAM 50, Oncotype Dx, Endopredict y MammaPrint) tienen utilidad para definir posibles candidatos a tratamiento de quimioterapia o terapia endocrina si el resultado de patología no es lo suficiente para definirlo

(Jackisch C et al., 2015), lo cual se ratifica en el 2017, en que la utilidad de estas plataformas se enfoca más a los subtipos Luminal A y Luminal B para poder distinguir cada uno de estos subtipos (Gnant et al., 2017); para el 2019, se toman en cuenta los resultados del estudio TAILORx en que se recomienda quimioterapia en el subtipo Luminal A con un score de recurrencia (RS) de 21 a 25 usando la plataforma Oncotype Dx (Balic et al., 2019), no cambiando esta recomendación en el último consenso del año 2021 (Thomssen et al., 2021).

A pesar de los avances descritos en el párrafo anterior, en que ha cambiado el enfoque de tratamiento fundamentalmente en los subtipos Luminal y HER2neu enrich, ha surgido una interrogante acerca del efecto del tratamiento en un subtipo no descrito aún de manera formal: el HER2neu indeterminado (llamado también incompleto o bajo – low en inglés –), definido como una expresión de HER2neu 1+ por IHQ o una expresión de HER2neu 2+ por IHQ pero con prueba confirmatoria para amplificación (Hibridación fluorescente in situ – FISH – o Hibridación in situ por plata – SISH –). Si bien, en un inicio se pensó que estos pacientes eran candidatos a uso de terapia dirigida contra HER2neu con anticuerpos monoclonales (mAb) como lo es el Trastuzumab, se demostró en el estudio NSABP B-47 que la adición de este mAb al tratamiento de quimioterapia en este subgrupo de pacientes no mejora la supervivencia general (OS), ni la supervivencia libre de enfermedad (DFS), ni la recurrencia a distancia (Fehrenbacher et al., 2019). En el estudio de Denkert y cols. se demostró, sin embargo, que los pacientes que pertenecen a este nuevo subgrupo posee una biología específica y muestra diferencias con respecto a quienes no expresan este marcador, siendo más quimio resistentes en casos que no expresen receptores hormonales (Denkert et al., 2021), algo que no se ha comprobado en otros estudios (Dehghani et al., 2020).

Para la presente investigación, se toma como definición para estatus HER2neu indeterminado la tomada para el estudio DESTINY-Breast04, en que debe cumplir uno de dos requisitos en la muestra de patología: a) Expresión de HER2neu 1+ en la muestra; o b) Expresión de HER2neu 2++ en la muestra con prueba confirmatoria (SISH) negativa (Modi et al., 2022).

1.2 JUSTIFICACIÓN

Al ser el BC una enfermedad con altos índices de morbimortalidad en general, además, como se ha expuesto anteriormente, esta enfermedad está considerada como un problema de Salud Pública en todos los niveles (mundial, regional y local), considerando que el objetivo de la medicina actual es elaborar planes de tratamiento que vean al paciente de forma holística y que permitan lograr altos índices de curación, y sumado a que se está teniendo a nivel del mundo interés en estudiar esta cohorte de personas con esta particularidad en la presentación de la enfermedad, los resultados de esta investigación nos permitirán conocer si la expresión indeterminada del HER2neu en CDI de mama es un factor predictor para una pobre respuesta a la terapéutica y si existe correlación con otros factores que históricamente han demostrado tener influencia en esta respuesta.

A su vez, esta investigación tiene relevancia en el sentido que hay pocos estudios de BC en poblaciones de ascendencia hispanoamericana, y se sumaría a otras investigaciones que se realizan a nivel mundial, lo que aportaría nuevos conocimientos en este ámbito.

Finalmente, los resultados de esta investigación permitirán adoptar nuevas estrategias acerca del manejo terapéutico que requieren estos pacientes adaptados a la realidad en la que estamos, lo cual redundará en un beneficio hacia ellos y la comunidad y hacia nuestra Salud Pública.

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.

Al momento se desconoce si la expresión indeterminada de HER2neu se encuentra asociada a una respuesta completa, parcial o a quimio resistencia en pacientes con estadios II y III con diagnóstico de CDI de mama.

1.4 FORMULACION DE OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.

1.4.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con CDI de mama con expresión indeterminada de HER2neu.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Caracterizar al grupo de estudio según Edad, ECOG score y estatus hormonal
2. Identificar la frecuencia de factores clínico patológicos asociados al tumor: tamaño tumoral, compromiso axilar basal, estadio según el American Joint Committee on Cancer (AJCC) octava edición, grado histológico e invasión linfocelular (ILV).
3. Determinar la frecuencia de la expresión de HER2neu en la muestra de patología.

4. Describir la frecuencia del fenotipo HER2neu indeterminado en el ION Dr. Juan Tanca Marengo – SOLCA.
5. Correlacionar los subtipos del Consenso de St. Gallen (Luminal A, Luminal B y Basal like) con el fenotipo HER2neu indeterminado.
6. Establecer la correlación entre la expresión indeterminada de HER2neu y el estadio del cáncer de mama.
7. Establecer la correlación entre la expresión indeterminada de HER2neu y la respuesta patológica a la neoadyuvancia en BC.
8. Establecer la correlación entre la Expresión Indeterminada de HER2neu y los subtipos del Consenso de St. Gallen y la respuesta patológica a la Neoadyuvancia en Cáncer de Mama.
9. Comparar la respuesta patológica obtenida tras neoadyuvancia en las pacientes con expresión indeterminada de HER2neu con las pacientes sin expresión de HER2neu.
10. Analizar las curvas de supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad y establecer si existe correlación entre las mismas y la presencia de expresión indeterminada de HER2neu.

1.5 HIPÓTESIS.

Las pacientes con CDI de mama en estadios II y III que presentan expresión indeterminada de HER2neu tienen menor porcentaje de respuesta patológica completa tras la neoadyuvancia en comparación con aquellas que no expresan HER2neu.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 TEORIA GENERAL.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.

La historia natural de la enfermedad, en general, es definida “el comportamiento de la entidad nosológica sin ninguna intervención terapéutica desde antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas hasta la curación, secuela o muerte”. A su vez, esta historia natural se la puede dividir en un período prepatogénico y un período patogénico, siendo este último dividido en dos etapas: subclínica y clínica (Villarreal-Ríos E. et al., 2014).

Cuando hablamos de BC, (Novoa VA. et al., 2006; Villarreal-Ríos E. et al., 2014) frecuentemente estaremos frente a una mujer de la cuarta década de la vida en promedio, misma que durante su aseo personal descubre la presencia de uno o varios nódulos no dolorosos en una de sus mamas (y en algunos casos en ambas), de tamaño variable, pudiendo haber ocasionalmente cambios en el color de la piel o engrosamiento de la misma en la zona de la nodulación o de forma difusa . Si no acude a un servicio de salud (sea por decisión propia o por falta de acceso adecuado a los mismos), o si a donde acude no despierta la sospecha diagnóstica adecuada, en unos cuatro o seis meses esta tumoración duplicará su tamaño y podría provocar retracción de la piel o del pezón, según su localización, así como fijarse en la pared torácica. Si no hay una evaluación adecuada en este punto, en el transcurso de los siguientes seis meses en promedio, desarrollarán adenomegalias

axilares, mismas que aumentarán de tamaño paulatinamente y se fijarán hacia el vértice y la pared medial de la axila. Puede acompañarse este punto de la aparición de la llamada piel de naranja (componente inflamatorio del BC) así como de telorragia (hemorragia a través del pezón). Si persiste sin recibir tratamiento, el tumor puede crecer hasta deformar la mama y pueden aparecer nódulos de permeación de la mama (nodulaciones en la piel de la mama que son implantes tumorales). Adicionalmente, si ya hay infiltración de la piel, puede aparecer ulceración del tumor. A nivel ganglionar, aparecen nuevos ganglios (esta vez a nivel infraclavicular primero y supraclavicular después, presentando concomitantemente linfedema del lado afectado. Sin una intervención en este punto, el tumor por se llega a infiltrar y destruir totalmente a la mama y también destruye a la pared torácica. Y en este punto, empiezan manifestaciones clínicas sugerentes de metástasis, a saber:

1. La presencia de disnea o tos sugieren invasión de pleura, pulmón mediastino.
2. Los dolores óseos sin patrón articular indican invasión ósea. Así mismo, la lumbalgia acompañada o no de síndrome de compresión medular puede sugerir metástasis lumbares, así como si presenta fracturas patológicas indican la aparición de metástasis en ese sitio.
3. La cefalea de reciente aparición, que no cede con analgésicos o con focalización neurológica, sugieren metástasis cerebrales.
4. La ictericia generalizada puede ser resultado de metástasis hepáticas.

A esto hay que sumar un empeoramiento del estado general (llamado síndrome constitucional y que se caracteriza por astenia, anorexia y pérdida de peso no intencional mayor del 10 % en seis meses) que se presenta en grados variables desde el inicio de la enfermedad que, junto con las metástasis descritas, puede llevar a la muerte al paciente.

Este modelo (Novoa VA. et al., 2006; Villarreal-Ríos E. et al., 2014) en general sufre múltiples variaciones según cada caso particular, dependiendo del grado de agresividad del tumor: unos lo hacen rápidamente y otros son de crecimiento lento. Se han sugerido tres variables para esto:

1. El potencial del crecimiento del cáncer en relación con su grado histológico.
2. La capacidad del tumor para provocar una respuesta inmunológica en el enfermo.
3. La capacidad de la paciente para producir una respuesta cuyo destino sea contener el crecimiento local del tumor, destruir las células malignas circulantes y controlar el crecimiento de los focos metastáticos.

En el modelo presentado, sin que haya mediado tratamiento alguno, el promedio de supervivencia es de tres años (36 – 40 meses aproximadamente). Sin embargo, se ha observado que un 20 % sobrevive 5 años y un 4 % llega a vivir 10 años.

CÁNCER DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA: SUBTIPOS MOLECULARES.

El BC ha tenido un descenso notable y sostenido en su tasa de mortalidad desde la década de 1990, dados fundamentalmente por avances en terapia sistémica, sumado a que en tumores locales y localmente avanzados, los avances tanto en radiación médica como en técnicas quirúrgicas han llevado hacia un desescalamiento en la terapia locorregional (*ProductAccess / eBook Content / ASCO Education*, s. f.). Para poder hablar un idioma común entre los oncólogos a nivel mundial, la octava edición del Manual de Estadificación del AJCC incluyó para una correcta estadificación elementos anatómicos (conocido como TNM – Tumor – Nódulos – Metástasis) y elementos biológicos (grado tumoral, expresión de HER2neu, ER, PR y evaluación genética (cuando es apropiado) (Amin MB et al., 2018).

En la parte biológica, ha tenido mucha importancia lo que se ha discutido en el Consenso de St. Gallen, mismo que se realiza cada 2 años y en donde ha habido avances importantes tanto en consideraciones diagnósticas como en las terapéuticas. Con respecto a las primeras, debemos acotar los siguientes hitos en el mismo.

1. En el año 2009, se plantea la necesidad de tener un tratamiento personalizado, y se define quienes son candidatos a quimioterapia convencional, a terapia anti HER2neu y a terapia endocrina (Goldhirsch et al., 2009).
2. Para el año 2011 (Gnant et al., 2011), con una posterior actualización en el año 2013 (Goldhirsch et al., 2013) se habla por primera vez de cuatro subtipos moleculares basados en la cuantificación de cuatro marcadores de IHQ en la muestra de tumor, siendo estos el ER, PR, HER2neu y Ki 67. Los cuatro subtipos descritos inicialmente se conocieron como Luminal A, Luminal B, HER2neu enriquecido y Triple Negativo (llamado también basal).
3. Con el advenimiento de técnicas a nivel genético y el desarrollo de estas plataformas, para el Consenso del año 2015 (Jackisch C et al., 2015) y el del año 2017 (Gnant et al., 2017) se reconoce la utilidad de las mismas fundamentalmente en los subtipos Luminal A y Luminal B. En el año 2019, con ratificación en el Consenso del año 2021 y tras la publicación de los resultados del estudio TAILORx (Sparano et al., 2018a), se reconoce la necesidad de considerar el uso de quimioterapia convencional en pacientes con un Score de Recurrencia (RS) intermedio (Balic et al., 2019) (Thomssen et al., 2021).

Estos hitos han permitido establecer una clasificación basada en subtipos moleculares, misma que se indica en el siguiente cuadro (Cuadro N°1).

Cuadro N°1: Clasificación del Cáncer Ductal Infiltrante de Mama según Subtipos Moleculares definidos por el Consenso de St. Gallen. Guayaquil, 2022.

Subtipo	ER *	PR	HER2neu **	Ki 67 ***
Luminal A like &	Positivo > 10 %	Positivo > 20 %	Negativo	Bajo
Luminal B like &&	Positivo	Positivo < 20 %	Negativo	Alto
HER2neu/Luminal B	Positivo	Positivo < 20 %	Positivo	Alto
HER2neu enriquecido	Negativo	Negativo	Positivo	NA
Triple Negativo (Basal like)	Negativo	Negativo	Negativo	NA

* Se considera Positividad cuando la expresión es mayor del 1 % tanto en ER como en PR.

** Se considera Positividad cuando se tiene por IHQ una expresión de 3+, o una expresión por IHQ 2+ con prueba confirmatoria (FISH, SISH o CISH) positiva. Se considera Negatividad con una expresión por IHQ 2+ con prueba confirmatoria (FISH, SISH o CISH) negativa o una expresión de IHQ 1+ o 0.

*** Ki 67: Se considera como Bajo si es menor del 14 % y Alto si es mayor del 14 %.

& Para ser clasificado como Luminal A debe cumplir todos los criterios.

&& Para ser clasificado como Luminal B debe cumplir uno de los criterios.

NA: No aplica.

Elaboración: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Fuente: (Goldhirsch et al., 2013)

Sin embargo, y considerando que la clasificación antes indicada es fruto de la votación de un grupo de expertos, ha surgido varios escenarios que no han sido considerados:

1. Si bien el punto de corte para determinar la Positividad de los ER y los PR ha sido del 1 %, se ha observado que los pacientes con una expresión menor del 10 % tienen un comportamiento clínico similar a los que no tienen expresión de estos receptores (el subgrupo Triple Negativo o Basal like).
2. En relación al Ki 67, anteriormente se planteó la necesidad de modificar el punto de corte hacia 20 % e incluso al 30 % para que sea considerado como un Tumor de Alto Grado.
3. Finalmente, se encuentra bajo revisión si la Expresión Incompleta del HER2neu tiene alguna implicación tanto en pronóstico como en respuesta al tratamiento.

EXPRESIÓN DE HER2neu.

El Factor de Crecimiento Epidérmico tipo 2 (HER2neu por sus siglas en inglés), se encuentra codificado en el cromosoma 17q21-21, y es el que más frecuentemente se encuentra amplificado en el BC. Se lo ha identificado en el 15 al 20 % de tumores y en la era previa al uso de medicación dirigida a este blanco, se asociaba a un pronóstico malo (Tandon et al., 1989). Esto puede estar relacionado con la heterogeneidad intratumoral de la amplificación del HER2neu, la cual tiene varias implicaciones clínicas, entre ellas el contribuir a la falta de respuesta observada en varios casos, pudiendo llegar a ser hasta del 36 % en ciertos subgrupos (Seol et al., 2012a).

Fue descubierto en la década de 1980, y con la evolución en medicina, ha tomado una importancia cada vez mayor en el manejo de esta enfermedad, esto dado por el hecho de desarrollo de nuevos medicamentos que han cambiado dramáticamente el pronóstico de esta enfermedad. Se recomienda su determinación en cada nuevo diagnóstico, tras recibir neoadyuvancia en algunos casos o cuando existe recaídas, siempre que exista tejido disponible (Wolff et al., 2018).

Los reportes se basan en IHQ y en técnicas de ISH, los cuales informan la expresión de esta proteína en la membrana de las células tumorales, tanto en su patrón como en su intensidad (Schalper et al., 2014). Para estandarizar términos tanto de análisis como de interpretación de resultados, el Colegio Americano de Patología (CAP) presentó en el año 2018 una actualización en las recomendaciones para los informes, mismos que en primer término deben establecer si hay expresión por IHQ del HER2neu, para en segundo término, si es necesario, complementar su detección por medio de pruebas de ISH (Wolff et al., 2018), siendo el resumen de las mismas las que se presentan en el siguiente cuadro (Cuadro N°2).

Cuadro N°2: Interpretación del resultado de expresión de HER2neu por Inmunohistoquímica en la muestra de Anatomía Patológica según recomendaciones del CAP y necesidad de estudios adicionales. Guayaquil, 2022.

Expresión (Inmunohistoquímica)	Interpretación	Estudios adicionales
0 +	Negativo	Ninguno
1 +	Negativo	Ninguno
2 +	Indeterminado	Prueba Confirmatoria: FISH, SISH o CISH.
3 +	Positivo	Ninguno

Elaboración: Esteban Homero Villa Cárdenas

Fuente: (Wolff et al., 2018)

A pesar de lo expresado por el CAP y resumido en la tabla previa (Wolff et al., 2018), se ha intentado profundizar esto, por lo que en el año 2022 se publica una revisión (Venetis et al., 2022) en la que, se reconoce que el subtipo molecular HER2neu indeterminado no es un subtipo reconocido formalmente, pero que sus características pueden ser utilizadas para un manejo personalizado con anticuerpos monoclonales conjugados, tal y como se lo ha realizado en el estudio DESTINITY-Breast04 (Modi et al., 2022). En base a estas definiciones, se ha planteado la presente investigación.

1. Resultado HER2neu 0+: no tinción por pruebas de IHQ de las células tumorales (HER2neu negativo) o tinción incompleta y tenue y menor del 10 % de las células tumorales (HER2neu ultra bajo). No requiere prueba confirmatoria. En la práctica clínica, el HER2neu ultra bajo no tiene diferencias con el HER2neu negativo, por lo que se los agrupa como HER2neu 0+.
2. Resultado HER2neu 1+: tinción incompleta y tenue de la membrana, misma que es perceptible en al menos 10 % o más de células neoplásicas. No requiere prueba confirmatoria y se cataloga como HER2neu bajo (indeterminado).
3. Resultado HER2neu 2+: debe cumplir una de dos condiciones:
 - a. Tinción completa de la membrana, pero débil en intensidad en más del 10 % de células tumorales; o,
 - b. Tinción intensa de la membrana en menos del 10 % de células tumorales.

En cualquiera de los dos escenarios, la muestra debe ser complementada con estudio de ISH, sea con FISH, SISH o CISH.

- a. FISH: esta técnica usa fluorocromos (moléculas fluorescentes) para localizar genes o fragmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN). Se preparan secuencias cortas de ADN de una sola hebra, las cuales se denominan sondas, mismas que son

complementarias a la secuencia de ADN que deben ser evaluadas (Sáez et al., 2006).

Se considera como amplificado dependiendo si se usa sondas singles o duales:

- a. En caso de sondas singles:
 - i. Promedio ≥ 6.0 señales/célula de copias de HER2neu.
 - ii. Promedio ≥ 4.0 y < 6.0 señales/célula de copias de HER2neu e IHQ 3+ concurrente.
 - iii. Promedio ≥ 4.0 y < 6.0 señales/célula de copias de HER2neu y Grupo 1 prueba concurrente con sonda dual.
- b. En caso de sondas duales:
 - i. IHQ 3 + y Grupo 2 concurrentes.
 - ii. IHQ 2 + o 3 + y Grupo 3 concurrentes.
 - iii. IHQ 3 + y Grupo 4 concurrentes
 - iv. Grupo 1.

Los grupos definidos por el CAP para FISH son:

- i. Grupo 1 = HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 ; ≥ 4.0 HER2 señales/célula.
- ii. Grupo 2 = HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 ; < 4.0 HER2 señales/célula.
- iii. Grupo 3 = HER2/CEP17 ratio < 2.0 ; ≥ 6.0 HER2 señales/célula.
- iv. Grupo 4 = HER2/CEP17 ratio < 2.0 ; ≥ 4.0 y < 6.0 HER2 señales/célula.
- v. Grupo 5 = HER2/CEP17 ratio < 2.0 ; < 4.0 HER2 señales/célula.

- b. Las técnicas CISH y SISH usan el mismo principio, el uso de sondas dirigidas hacia el cromosoma 17q para hibridarlas con el ADN presente en las células tumorales. En la técnica SISH, existe el depósito de moléculas de plata en el núcleo y la proteína HER2neu se observa como un punto negro en la microscopía de luz. Se realiza la evaluación en 20 células usando el ratio HER2neu/Cromosoma 17, siendo no amplificado si es menor de 1.4, indeterminado si esta entre 1.4 a 4 y amplificado si es mayor a 4. Si está en el rango indeterminado, debe hacerse un nuevo conteo en 20 a 80 células por un nuevo observador, siendo no amplificado si es menor de 1.8, indeterminado si esta entre 1.8 a 2.2 y amplificado si es mayor a 2.2 (Ramieri et al., 2010)

La prueba confirmatoria tiene importancia porque puede dar como resultado amplificación (que se beneficia de tratamiento con anticuerpos) o no amplificación (que se beneficia de quimioterapia) (Seol et al., 2012b). Si bien, se demostró en un estudio que los pacientes con expresión indeterminada del HER2neu no se benefician de anticuerpos monoclonales (Fehrenbacher et al., 2019), el estudio denominado DESTINY-Breast04, que investigó la utilidad de terapia dirigida en los tumores con expresión de HER2neu indeterminado, demostró el beneficio de uso de Trastuzumab – Deruxtecan (anticuerpo monoclonal conjugado) en presencia de metástasis que ya han sido tratados previamente con una o dos líneas de quimioterapia, mejorando tanto su OS como la PFS y con toxicidad comparable al grupo control (que uso una segunda o tercera línea de quimioterapia), lo que puede significar un cambio en la terapéutica de estos pacientes (Modi et al., 2022).

4. Resultado HER2neu 3+: tinción completa y fuerte de la membrana, misma que es perceptible en más del 10 % de células neoplásicas. No requiere prueba confirmatoria y se cataloga como HER2neu positivo.

En base a lo anotado previamente, se propone una definición para la expresión indeterminada de HER2neu, debiendo cumplir uno de dos requisitos:

1. Resultado de 1+ por IHQ en la muestra de patología. O,
2. Resultado de 2+ por IHQ con resultado negativo en pruebas de hibridación in situ (FISH, SISH o CISH).

EPIDEMIOLOGÍA.

Los casos que presentan HER2neu indeterminado representan el 59 %, siendo el 41 % sumado a los casos considerados como positivos (Meléndez Guevara & Asencio Aguedo, 2017). La sobreexpresión del HER2neu se encuentra asociada a determinadas características clínico patológicas de esta neoplasia (Yano et al., 2006).

El registro austriaco denominado MBC-Registry of the Austrian Study Group of Medical Tumor Therapy (AGMT), publicó sus resultados de 1729 pacientes con HER2neu indeterminado

y que tuvieron metástasis, encontrando que el 20.3 % tuvieron expresión de HER2neu, 35.2 % fueron HER2neu indeterminado y el 44.5 % no tuvieron expresión de HER2neu (Gampenrieder et al., 2021).

El registro nacional de Corea del Sur de cáncer de mama (Korean Breast Cancer Registry), incluyó desde el año 2006 al 2011 a 30 491 pacientes con BC en estadio I a III e informó que de ellos, el 31.2 % fueron HER2neu indeterminado y el 68.8 % no tuvieron expresión de HER2neu (Won et al., 2022).

TRATAMIENTO.

La quimioterapia es comúnmente usada para tratamientos neoadyuvantes (preoperatorios) o adyuvantes (postoperatorios), casi siempre combinadas para reducir efectos colaterales y potenciar su acción antitumoral. Existen tres principios que se mantienen inamovibles en el tiempo y son la marca de este modo de tratamiento. Es improbable usar monoterapia como neoadyuvancia debido a que se puede provocar resistencia en las células tumorales, con la consecuente imposibilidad de dar un tratamiento adecuado. (*ProductAccess / eBook Content / ASCO Education*, s. f.). La quimioterapia se basa en los siguientes principios:

1. La proporción constante de células que son eliminadas de forma constante por cada ciclo administrado.

2. La relación lineal entre las dosis de quimioterapia administrada y las células que son eliminadas.
3. La hipótesis de Goldie – Coldman, que sugiere que los tumores adquieren mutaciones espontáneas que terminan confiriendo resistencia a la quimioterapia.

Estos principios se aplican de manera especial en tumores de rápido crecimiento, en donde son más efectivos. Por ello, la quimioterapia debe cumplir algunos requisitos:

1. Se dan múltiples agentes.
2. Se administra a la máxima dosis tolerable.
3. Son medicamentos con diferentes mecanismos de acción.
4. Son medicamentos con efectos adversos que no se sobrepongan unos a otros.

Se usan varios agentes para quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama, los cuales son:

Antraciclínicos.- Son antibióticos citostáticos obtenidos a partir de cultivos del microorganismo *Streptomyces*. Sus principales representantes son la adriamicina (doxorrubicina) y su derivado,

epirrubicina, daunorrubicina y su derivado idarrubicina, y el sintético mitoxantrona (*Antraciclina* / *Asociación Española de Pediatría*, s. f.).

Alquilantes.- Los agentes alquilantes son fármacos que provocan la inactividad de la molécula de ADN y, como consecuencia, bloquean la división celular (*¿Para qué son los agentes alquilantes?* / *Initia Oncología - Hospital Quirón Salud Valencia*, s. f.).

Taxanos.- Tipo de medicamento que impide la multiplicación celular al detener la mitosis. Los taxanos interfieren con los microtúbulos Un taxano es un tipo de medicamento antimicrotúbulo y de inhibidor mitótico (*Definición de taxano - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer*, s. f.).

Las antraciclínas son la piedra angular en el tratamiento del cáncer de mama, siendo la Doxorubicina el que cuenta con más estudios tanto en dosis como en equivalencia (Abe et al., 2005), estableciéndose la dosis de 60 mg/m² para esta indicación en conjunto con Ciclofosfamida como alquilante a dosis de 600 mg/m², esto por 4 ciclos, mismos que pueden ser cada 15 días (dosis densas) o cada 3 semanas (dosis estándar). La discusión viene en el uso de taxanos, ya que pueden ser secuenciales o concomitantes, siendo la recomendación más seguida la de ser secuencial basada en los estudios CALGB 9344 (Henderson et al., 2003) y NSABP B-28 (Mamounas et al., 2005), siendo la recomendación actual el uso de Paclitaxel semanal por 12 semanas a dosis de 80 mg/m².

Además del esquema descrito previamente (que es el que se usa en la mayoría de casos), existen otros esquemas a usarse en esta enfermedad como neoadyuvancia y que se resumen en el siguiente cuadro (Cuadro N°3).

Cuadro N.º 3: Esquemas de quimioterapia usados en Neoadyuvancia de Cáncer de Mama. Guayaquil, 2022.

Nombre	Fármacos Usados (Dosis)	Número de Ciclos	de Frecuencia	Efectos Adversos.
TAC	(T) Docetaxel 75 mg/m ² . (A) Doxorubicina 50 mg/m ² . (C) Ciclofosfamida 500 mg/m ² .	Seis	Cada 21 días.	Mielosupresión, alopecia, mucositis, Síndrome mano – pie, enfermedad cardíaca ($\leq 1\%$), dolor, neuropatía periférica.

ddAC + P *	(A)	AC: 4 ciclos., Cada 15 días	Mielosupresión,
	Doxorrubicina	una vez	alopecia,
	60 mg/m ² .	terminado.	mucositis,
	(C)	P: 4 ciclos.	enfermedad
	Ciclofosfamida		cardíaca ($\leq 1\%$),
	600 mg/m ² .		dolor,
	(P) Paclitaxel 175		neuropatía
	mg/m ² .		periférica,
			leucemia (< 0.1 %).
AC + P	(A)	AC: cuatro AC: cada 21	Mielosupresión,
	Doxorrubicina	ciclos, una vez días.	alopecia,
	60 mg/m ² .	terminado inicia P: semanal.	mucositis,
	(C)	P semanal por	enfermedad
	Ciclofosfamida	12 dosis.	cardíaca ($\leq 1\%$),
	600 mg/m ² .		dolor,
	(P) Paclitaxel 80		neuropatía
	mg/m ² .		periférica,
			leucemia (< 0.1 %).
TC	(T) Docetaxel 75	Cuatro	Mielosupresión,
	mg/m ² .	Cada 21 días	alopecia,
			mucositis,

	(C)				Síndrome mano	
		Ciclofosfamida			– pie, edemas.	
		600 mg/m ² .				
FEC	(F)	Fluoruracilo	Seis	Cada 21 días	Mielosupresión,	
		500 mg/m ² .			alopecia,	
	(E)	Epirubicina			mucositis,	
		75 mg/m ² .			enfermedad	
	(C)				cardíaca (≤1%),	
		Ciclofosfamida			leucemia	
		500 mg/m ² .			(≤0.1%).	
FAC	(F)	Fluoruracilo	Seis	Cada 21 días	Mielosupresión,	
		500 mg/m ² .			alopecia,	
	(A)				mucositis,	
		Doxorrubicina 50			enfermedad	
		mg/m ² .			cardíaca (≤1%),	
	(C)				leucemia	
		Ciclofosfamida			(≤0.1%)	
		500 mg/m ² .				
FEC + T	(F)	Fluoruracilo	FEC:	tres	Cada 21 días.	Mielosupresión,
		500 mg/m ² .		ciclos, luego		alopecia,
	(E)	Epirubicina	T por tres ciclos			mucositis,
		100 mg/m ² .				enfermedad
						cardíaca (≤1%),

	(C)				leucemia
	Ciclofosfamida				(≤0.1%),
	500 mg/m ² .				Síndrome mano
	(T) Docetaxel 100				– pie.
	mg/m ² .				
AC + T	(A)	AC:	cuatro	Cada 21 días.	Mielosupresión,
	Doxorrubicina		ciclos, luego		alopecia,
	60 mg/m ² .	T	por cuatro		mucositis,
	(C)		ciclos		enfermedad
	Ciclofosfamida				cardíaca (≤1%),
	600 mg/m ² .				dolor,
	(T) Docetaxel 100				neuropatía
	mg/m ² .				periférica,
					leucemia (< 0.1
					%).

* dd: dosis densas.

Elaboración: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Fuentes: (Nabholtz et al., 2001) (Citron et al., 2003) (Perez et al., 2001) (Seidman et al., 2016) (Sparano et al., 2018a) (Jones et al., 2009) (Roché et al., 2006) (Bear et al., 2003).

El objetivo general del tratamiento es la reducción del riesgo en recaídas tanto regionales como a distancia, y siempre debe equilibrarse en términos de riesgo versus beneficio, decisión que debe ser tomada en conjunto de un equipo multidisciplinario (*ProductAccess / eBook Content / ASCO Education, s. f.*)

Un meta análisis del grupo Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG) demostró que el tratamiento neoadyuvante disminuye el riesgo de recurrencia a distancia, ya que disminuye el tamaño del tumor, lo que lleva inclusive a una conservación de la mama y esto a una mejor evaluación de respuesta a la terapia sistémica (Asselain et al., 2018).

El alcanzar una respuesta patológica completa (pCR) definida como la ausencia de tumor en mama y en ganglios axilares luego de terapia neoadyuvante es un predictor importante para las recaídas a futuro, en particular en los subtipos HER2neu enrich y Basal like (Cortazar et al., 2014). Los estudios NSABP B-18 y NSABP B-27 compararon el esquema con Doxorubicina más Ciclofosfamida x 4 ciclos (ACx4) seguida de Docetaxel y ambos encontraron beneficios en la supervivencia general y el intervalo libre de enfermedad cuando se alcanzó pCR en relación a quienes no la alcanzaron (Rastogi et al., 2008).

CARGA RESIDUAL DE TUMOR

Para evaluar si es que el tratamiento neoadyuvante ha tenido éxito o no, la calculadora llamada residual cancer burden (RCB) fue desarrollada para tener una aproximación estandarizada y poder evaluar la extensión tumoral, tanto en mama como en axilas, luego de realizar neoadyuvancia (Symmans et al., 2017; Yau et al., 2022). Esta calculadora al estimar este riesgo indica de forma predictiva cuales pacientes tendrán una supervivencia libre de enfermedad en los próximos 10 años y se divide en cuatro grupos:

1. RCB 0: misma que es sinónimo de pCR.
2. RCB I: respuesta parcial mayor.
3. RCB II: respuesta parcial menor.
4. RCB III: quimio resistencia.

Un estudio reciente que incluyó a 5161 pacientes demostró que la el RCB score tiene valor predictivo en supervivencia libre de enfermedad, tanto en cuanto se analizó la población general, como cuando se la estratificó por los distintos subtipos moleculares del consenso de St. Gallen, manteniendo esta característica de ser predictiva inclusive cuando se la comparó con variables dependientes del tumor como tamaño previo inicio de tratamiento, grado histológico y compromiso ganglionar (Symmans et al., 2021), siendo estas diferencias más notables cuando no hubo expresión de HER2neu pero si de receptores hormonales.

2.2 TEORIAS SUSTANTIVAS:

FACTORES DE RIESGO.

A nivel general, la edad es el factor de riesgo más identificable en el BC. Así mismo, se han identificado múltiples mutaciones a nivel de los genes BRCA 1 y 2 y PALB2. En particular, si hay mutaciones BRCA 1 y 2 con una historia familiar de cáncer de ovario, aumentan el riesgo de esta enfermedad en particular en menores de 50 años. Esto sin contar en los múltiples polimorfismos encontrados que al momento no tienen una traducción clínica clara. Así mismo, una menarquia precoz o una menopausia tardía, el uso de anticonceptivos orales y el uso de tabaco y alcohol, en particular con la menopausia, así como la obesidad, definida como un índice de masa corporal superior a 30, se han identificado como factores de riesgo adicionales y modificables (*ProductAccess / eBook Content / ASCO Education, s. f.*).

En un intento por intentar predecir el riesgo de por vida de desarrollar esta enfermedad, se han propuesto varios modelos de riesgo, entre ellos el modelo de Gail modificado es el más usado a nivel mundial, mismo que en su página web: www.cancer.gov/bcrisktool nos permite predecir este riesgo basado en los siguientes factores (Gail et al., 2007):

1. Edad actual.
2. Edad de menarquia, edad de primer nacimiento tenido a término o nuliparidad.
3. Número de biopsias de mama y presencia de hiperplasia atípica.
4. Número de familiares de primer grado con BC.
5. Raza.

Sin embargo, no todos los factores de riesgo, tanto modificables como no modificables, se encuentran relacionados con todos los subtipos de BC. Dicho esto, no hay factores de riesgo que se hayan identificado de manera clara en relación a este subtipo de cáncer.

2.3 TEORIAS EMPIRICAS.

Hablaremos de estudios que exploran características clínicas y respuestas al tratamiento en pacientes con HER2neu indeterminado, mismos que al momento tienen resultados contradictorios en este último aspecto.

En el año 2021, Guven y cols. estudiaron la posibilidad de que la expresión indeterminada de HER2neu estaba involucrada en la mayor prevalencia de metástasis cerebrales en este subgrupo, por lo que analizaron expedientes de 2686 pacientes, encontrando un Odds Ratio (OR) de 1.611 (IC 95 % 1.005 – 2.469, $p = 0.027$) en el análisis multivariado de pacientes con HER2neu indeterminado, razón por la que se cree a partir de ello que este subgrupo nuevo tendría un comportamiento clínico diferente (Guven et al., 2021).

Con ello surge la pregunta, si los pacientes con HER2neu indeterminado, mismos que tienen un comportamiento clínico diferente, se benefician con el uso de Trastuzumab. Esto se respondió en el año 2019 donde se publicaron los datos del estudio NSABP B-47/NRG, ensayo

Fase III, en donde se estudiaron 3270 mujeres con alto riesgo de recurrencia de un carcinoma ductal infiltrante de mama, con IHQ HER2neu 1+ o 2+, siendo aleatorizadas a recibir quimioterapia (misma que se trató de Docetaxel + Ciclofosfamida o Doxorubicina + Ciclofosfamida seguida de Paclitaxel) sola versus Quimioterapia asociada a Trastuzumab por 1 año. Se concluyó que adicionar Trastuzumab no mejoró el intervalo libre de enfermedad, la tasa libre de progresión ni la supervivencia general, por lo que, en el grupo de HER2neu indeterminado, la recomendación es el uso de quimioterapia sistémica (Fehrenbacher et al., 2019).

Ahora, ¿la expresión indeterminada de HER2neu puede ser un factor predictivo positivo en ciertos subtipos de tumores? Mutai y cols. presentaron un estudio de 608 mujeres con subtipo Luminal en quienes se analizó el impacto de la expresión indeterminada de HER2neu, comparado si tenían un Score de Recurrencia (RS) por medio del estudio Oncotype® (análisis de 21 genes asociados a cáncer de mama) con resultado mayor a 25 (considerado como punto de corte en los estudios TAILORx (Sparano et al., 2018b) y RxPONDER (*RxPONDER Study Shows Postmenopausal Patients With Node-Positive Breast Cancer May Be Able to Avoid Chemotherapy - The ASCO Post*, s. f.) para uso de quimioterapia tanto en premenopáusicas como en postmenopáusicas tanto sin ganglios positivos como con presencia de ganglios positivos para infiltración), encontrando que las pacientes con un RS > 25 y con HER2neu indeterminado tienen mejores resultados en supervivencia general e intervalo libre de progresión comparados con un RS < 25 (Mutai et al., 2021).

Con ello podemos indicar tres aspectos a tener en cuenta:

1. Se encuentra en estudio las características clínicas de este nuevo subgrupo de pacientes, dejando de lado la dicotomía de HER2neu positivo y negativo.
2. No existe beneficio demostrado de adición de terapia anti HER2neu en este subgrupo, por lo que el tratamiento debe de ser quimioterapia sistémica en principio.
3. En algunos subtipos adicionales, la expresión indeterminada de HER2neu puede ser considerada como un factor predictivo positivo, sin embargo, no se ha explorado en todos los subgrupos moleculares y casi todos los estudios no discriminan entre expresión de HER2neu 1+ (considerado como negativo) y HER2neu 2+ (indeterminado).

CAPÍTULO III

3.1 METODOLOGÍA.

3.1.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.

En la presente investigación se aplicó diseño de tipo transversal, tipo casos y controles, en un único centro. Para ello, se consideró que el Universo fueron todas las mujeres con diagnóstico nuevo de BC atendidas en el ION; se solicitó al departamento de estadística el tener acceso al registro de las historias clínicas con los códigos CIE 10 comprendidos entre el C50.1 al C50.9, para que, a partir de la información existente en la mismas, poder identificar el valor la frecuencia de las variables, o a su vez la presencia de un determinado suceso.

3.1.2 POBLACIÓN.

El universo de pacientes atendidas en el lapso entre el 01 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2019 es de 3698 pacientes.

3.1.3 MARCO MUESTRAL.

Para el tamaño muestral, se tomó en cuenta que la menor incidencia encontrada en frecuencia es la del Registro Nacional de Corea del Sur de Cáncer de Mama (Korean Breast Cancer Registry), que es del 31,7 % (Won et al., 2022). Considerando un Poder Estadístico del 80 %, Nivel de Seguridad 95 %, 1 control por cada caso, y un OR que se considera para este estudio como significativo de 3, se introdujeron los datos en el software EPIDAT versión 3.1.

Tamaños de muestra y potencia para estudios de casos y controles independientes

Datos y resultados

Proporción de casos expuestos(%)

Proporción de controles expuestos(%)

OR esperado

Controles por caso

Nivel de confianza (%)

Calcular

Tamaño de muestra

Potencia

Potencia (%)

Mínimo

Máximo

Incremento

Controles por caso: 1

Nivel de confianza: 95,0%

Potencia (%)	Ji-cuadrado	Tamaño de muestra	
		Casos	Controles
80,0	Sin corrección	55	55
	Corrección de Yates	63	63

Como resultado de ello, el tamaño muestral sin corrección de Yates es 55 casos y 55 controles, por lo que el tamaño muestral es 110 (N = 110).

Al haberse planteado un estudio de casos y controles, las definiciones usadas son:

1. Caso: mujer mayor de 18 años, con diagnóstico de CDI de mama, no metastásico, con resultado de HER2neu por IHQ 1+ o 2+ y SISH negativa que recibió tratamiento neoadyuvante y fue sometida a mastectomía radical o cirugía conservadora de mama.
2. Control: mujer mayor de 18 años, con diagnóstico de CDI de mama, no metastásico, con resultado de HER2neu por IHQ 0 +, con diferencia entre +/- 5 años con respecto del caso, que recibió tratamiento neoadyuvante y fue sometida a mastectomía radical o cirugía conservadora de mama.

3.1.4. UNIDAD DE MUESTREO.

Pacientes de sexo femenino con diagnóstico de certeza de CDI de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante.

3.1.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.1.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Todas las mujeres con diagnóstico histológico de carcinoma ductal infiltrante de mama de nuevo diagnóstico en el ION en el periodo entre el 1 de enero 2015 al 31 de diciembre del 2019.
2. Pacientes con IHQ HER2neu 0+, 1+.
3. Pacientes con IHQ HER2neu 2+ con prueba confirmatoria SISH negativa.
4. Pacientes que fueron sometidas a tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y que tras el mismo fueron sometidas a mastectomía radical modificada o cirugía conservadora de mama.

3.1.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Pacientes con estadio I.
2. Pacientes con estadios II o III que fueron sometidas a mastectomía radical modificada o cirugía conservadora de mama sin haber recibido tratamiento neoadyuvante.
3. Pacientes con estadio IV al debut.
4. Pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con hormonoterapia.
5. Pacientes que en el transcurso de neoadyuvancia muestran progresión clínica o imagenológica de su enfermedad neoplásica.
6. Pacientes de sexo masculino.
7. Pacientes con IHQ HER2neu 3 + o HER2neu 2+ con prueba confirmatoria SISH +.
8. Pacientes derivados hacia el ION para recibir tratamientos complementarios (Radioterapia), realización de estudios de imagen complementarios o para realización de Cirugía y que recibieron tratamiento neoadyuvante en unidades distintas de SOLCA.

3.1.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Fuente
<i>Variables Independientes</i>				
Edad	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento registrada en el documento de identidad y la primera consulta en el Servicio de Oncología	Cuantitativa Discreta.	Edad (años)	Historia Clínica
Edad	Clasificación de los pacientes si son adulto joven (hasta 59 años 11 meses 29 días) o adulto mayor (a partir de los 60 años 0 meses 0 días)	Cuantitativa Dicotómica	Hasta 59 años Mayor 60 años	Historia Clínica.
ECOG Score	La escala ECOG valora la evolución de	Cuantitativa nominal	0 1	Historia Clínica

las capacidades del	2
paciente en su vida	3
diaria manteniendo al	4
máximo su autonomía.	5

Menopausia	Mujer que cumpla una	Cuantitativa	Si	Historia
	de las siguientes	Dicotómica	No	Clínica.
	definiciones:			
	a. Antecedentes			
	de			
	Ooforectomía			
	Bilateral.			
	b. Edad mayor de			
	60 años.			
	c. Edad menor de			
	60 años y			
	ausencia de			
	menstruación			
	por 12 meses			
	en ausencia de			
	Tamoxifeno,			
	Quimioterapia,			
	Supresión			

Ovária o FSH
y estradiol en
rango de
menopausia.

Tamaño	Medida	en	Cuantitativa	T1mi: menor 1 mm.	Historia
Tumoral	centímetros del eje longitudinal más largo, detectado por examen físico o estudios de imagen. En caso de tumores múltiples, se tomará la mayor medida.	del eje	Nominal	T1a: Tumor más de 1 mm y menor de 5 mm. T1b: tumor más 5 mm y menor 10 mm. T1c: tumor más de 10 mm y menor de 20 mm. T2: Tumor más de 20 mm y menos de 50 mm. T3: Tumor mayor de 50 mm. T4a: extensión a pared torácica. T4b: extensión a piel. T4c: T4a + T4b	Clínica.

			T4d: carcinoma inflamatorio.	
Compromiso Basal Axilar	Presencia de ganglios de características tumorales detectados por examen físico o estudios de imagen.	Cuantitativa Nominal	cN0: ausencia de ganglios. cN1: compromiso de ganglios móviles en niveles I o II. cN2a: compromiso de ganglios inmóviles en niveles I o II. cN2b: compromiso de ganglios inmóviles en región mamaria interna y ausencia de ganglios en nivel I y II. cN3a: compromiso en ganglio infraclavicular ipsilateral. cN3b: compromiso de ganglios inmóviles	Historia Clínica.

				en región mamaria interna y en ganglios en nivel I y II. cN3c: compromiso en ganglio infraclavicular ipsilateral.	
Estadio	Combinación entre variables anatómicas y biológicas del tumor según el AJCC Octava Edición	Cuantitativa Nominal	IIA IIB IIIA IIIB IIIC		Historia Clínica.
Grado Histológico	Basado en la Escala de Nottingham, indica la agresividad del Cáncer de Mama según expresión de Grado Nuclear, Escala Mitótica y Formación de Túbulos.	Cuantitativa Nominal.	GX: no puede ser medido. Grado 1 Grado 2 Grado 3		Historia Clínica.
Invasión Linfovascular	Observación de células cancerosas en vasos sanguíneos	Cuantitativa dicotómica	Presente Ausente		Historia Clínica

		pequeños o en vasos linfáticos al microscopio.				
Presencia de	Observación de		Cuantitativa	1 – 10 %		Historia
Linfocitos	Linfocitos	T	nominal	11 - 40 %		Clínica
Intratumorales (TILS)	intratumorales en la muestra de biopsia al microscopio	en la		41 – 100 %		
Subtipos moleculares de cáncer de mama.	Categorización de los subtipos de cáncer de mama al diagnóstico según los criterios del Consenso de St. Gallen.	de	Cuantitativa nominal.	Luminal A like. Luminal B like. Triple Negativo.		Historia Clínica.
Expresión de HER2neu	Detección de HER2neu por IHQ y con prueba confirmatoria no amplificada en caso de requerirla, siendo sus resultados:	de	Cuantitativa nominal.	HER2 negativo HER2 indeterminado HER2 amplificado		Historia Clínica.

HER2 negativo:

resultado HER2 0+

por IHQ.

HER2 bajo: resultado

de HER2 1+ o HER2

2+ con prueba SISH

negativa.

HER2 positivo:

resultado de HER2 2+

con prueba SISH

positiva o HER2 3+

por IHQ.

Supervivencia	Tiempo	transcurrido	Cuantitativa	Meses	Historia
General.	desde	la fecha	de discreta		Clínica
	diagnóstico	hasta la			
	fecha de muerte	o del			
	último seguimiento.				

Supervivencia	Tiempo	transcurrido	Cuantitativa	Meses	Historia
Libre de	desde	la fecha	de discreta		Clínica
Enfermedad	diagnóstico	hasta la			
	fecha de muerte	hasta			
	la progresión	de la			
	enfermedad,	la muerte			

o el último seguimiento. En caso de progresión, se tomará en cuenta la fecha en que se demuestre por medio de métodos de imagen esta progresión.

Variables Dependientes

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Fuente
Respuesta Patológica	Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes sometidas a cirugía bajo las categorías del Residual Cancer Burden	Cuantitativa nominal	RCB 0: Respuesta completa. RCB I y II: Respuesta parcial. RCB III: Quimio resistencia.	Historia Clínica.

Elaboración: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Fuente: Apuntes de investigación.

3.1.7. METODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se utilizó la observación estructurada, para lo cual se contó con un instrumento estructurado tipo formulario (Anexo 1) que precisa los datos que se requiere y como se va a asentar esa información. La información que requirió el presente estudio se encuentra en las historias clínicas de los pacientes, por lo que la recolección de datos se hizo revisando las mismas de los pacientes que tuvieron como diagnóstico CDI mama estadios II y III y que recibieron neoadyuvancia.

3.1.8. ANALISIS Y PROCESAMIENTO DE DATOS.

El análisis de los datos se realizó utilizando el software estadístico IBM SPSS 24. Se considerará significancia estadística un valor de $p < 0,05$ para todos los parámetros, utilizando intervalos de confianza del 95%. Los resultados se representarán mediante tablas simples y de contingencia. Para las variables categóricas se empleará frecuencias y proporciones, mientras que para las variables numéricas se utilizaran medidas de tendencia central como media, rango y desviación estándar. Se empleará análisis de supervivencia por medio de curvas de Kaplan Meier con correlación Log Rank para determinar la Supervivencia General y la Supervivencia Libre de Enfermedad y establecer si existen diferencias significativas, además de la prueba de chi-cuadrado para establecer asociación entre las variables categóricas.

3.1.9 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio respetó los fundamentos primordiales de la investigación científica como son la ética y el valor social, ya que se analizó un problema de salud de relevancia en la medicina. El protocolo de estudio se ajustó a las pautas éticas de la declaración de Helsinki del 2013, además de no existir conflicto de intereses por el carácter académico de la investigación y por la aprobación de la misma por la escuela de graduados de la Universidad de Guayaquil. No habrá contacto directo entre investigador y paciente ya que se trata de un estudio de tipo observacional. No habrá intromisión en el manejo del paciente por parte de los involucrados en la investigación, el investigador no manipulará las variables del estudio y los resultados obtenidos serán con fines académicos por lo que no hay conflicto de intereses, además se respetará la confidencialidad de los pacientes que participarán en el estudio, conservando en anonimato su identidad.

Por el motivo antes indicado, al ser el instituto oncológico nacional “Dr. Juan Tanca Guayaquil el custodio de la información de los pacientes que integraron la presente investigación, se obtuvo el permiso correspondiente para acceder a las historias clínicas de los pacientes y la autorización para poder realizar la investigación, de esa manera se garantiza la mantención de la confidencialidad de la información.

CAPÍTULO IV

4.1 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.

Durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019, fueron atendidas en el ION SOLCA Guayaquil 3698 pacientes con diagnóstico de CDI mama. Se aplican primeros criterios de exclusión (pacientes derivados de otras unidades de salud para realización de estudios complementarios o para recibir tratamientos distintos de neoadyuvancia, sexo masculino, abandono de tratamiento y con datos incompletos) (Cuadro N°1).

Cuadro N.º 1: Pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019. Guayaquil, 2022.

Variable	N	Porcentaje
Pacientes con criterios de exclusión		
Derivado para Radioterapia	688	18.60
Derivado para Medicina Nuclear	613	16.57
Derivado para Cirugía	100	2.70
Carcinoma in situ	13	0.35
Otros diagnósticos	69	1.86
Abandono del Tratamiento	377	10.19
Paciente Masculino	1	0.02
Datos Incompletos	373	10.08
Tratamiento fuera del ION	353	9.54
Total	2587	69.91
Pacientes que no cumplen criterios de exclusión.	1113	30.09
Total (Pacientes con criterios de exclusión +	3698	100

**pacientes sin
criterios de
exclusión).**

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Las 1113 pacientes que no cumplieron los primeros criterios de exclusión, estuvieron en el rango de edad comprendido entre los 22 hasta los 90 años, con un promedio de edad de 53,55 años (± 12.89 años), con una mediana de 53 años. En este grupo, en el 12.5 % no se pudo recabar su estatus hormonal, por lo que el análisis se realizó en 974 casos disponibles, de las cuales el 41,4 % fueron premenopáusicas y el restante 58.6% fueron postmenopáusicas (Cuadro N°2).

Cuadro N.º 2: Clasificación de 1113 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según edad y estatus hormonal. Guayaquil, 2022.

Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Mediana
Edad en años	1113	22	90	53.55	12.89	53
Variable			N	Porcentaje válido		
Estatus hormonal	Premenopáusica		403	41.4		
	Postmenopáusica		571	58.6		
	Valores perdidos		139			
Total			1113	100		

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

En primer término, se verificó el estatus de HER2neu para determinar la frecuencia de expresión del mismo, siendo excluidos 52 casos en los que no se encontró este resultado (4,7 %). De los restantes 1061 casos reportados, se encontró que encontrándose que el 61.9 % % de los

pacientes presentaron HER2neu 0+, 5.9 % HER2neu 1+, 7.9 % HER2neu 2+ y 24.2 % HER2neu 3+ (Cuadro N°3).

Cuadro N.º 3: Clasificación de 1113 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estatus HER2neu. Guayaquil, 2022.

Variable		N	Porcentaje válido
Expresión HER2neu	HER2neu0+	657	61.9
	HER2neu1+	63	5.9
	HER2neu2+	84	7.9
	HER2neu3+	257	24.2
	Valores perdidos	52	
Total		1113	100

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Según el protocolo institucional, a los 84 pacientes que tuvieron resultado de HER2neu 2+, se les realizó prueba confirmatoria con SISH para determinar si presentan amplificación o no, resultando en que el 75 % de ellos no presentaron amplificación en la prueba SISH y el 25 % si la presentaron (Cuadro N°4).

Cuadro N°4: Clasificación de 84 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 que presentaron HER2neu 2+ por IHQ y que se realizaron prueba SISH. Guayaquil, 2022.

Variable		N	Porcentaje válido
Prueba confirmatoria SISH	Amplificado	21	25.0
	No amplificado	63	75.0
Total		84	100

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

En base a lo anterior, se analiza de forma definitiva la clasificación de todos los pacientes atendidos en el ION SOLCA según estatus HER2neu, encontrando que el 59,0 % de casos son HER2neu negativo, 11,4 % son HER2neu indeterminado, 24,9 % son HER2 amplificado y que este dato no se encuentra reportado en el 4,7 % (Cuadro N°5).

Cuadro N°5: Clasificación de 1113 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estatus HER2neu bajo las definiciones del estudio. Guayaquil, 2022.

Variable		N	Porcentaje válido
Estatus HER2neu	Negativo	657	61.9
	Indeterminado	126	11.9
	Amplificado	278	26.2
	No reportado/perdido	52	
Total		1113	100

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

En base a la información anterior, se clasificó, según subtipos moleculares de acuerdo al Consenso de Saint Gallen, encontrándose que el 14.7 % son del subtipo Luminal A, 41.1 % son Luminal B, 16.6 % son Luminal B/HER2neu enrich, 9.5 % son HER2neu enrich, 18.2 % son Triple negativo. Hay que acotar que no se pudo recuperar el subtipo molecular en el 5,1 % (57 casos) por datos incompletos. (Cuadro N°6).

Cuadro N°6: Clasificación de 1113 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según subtipo molecular. Guayaquil, 2022.

Variable	N	Porcentaje válido
Subtipo molecular	Luminal A	155
	Luminal B	434
	Luminal B/HER2neu enrich	175
	HER2neu enrich	100
	Triple negativo	192
	No reportado	57
	Total	1113

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Así mismo, se caracterizó a estas 1113 pacientes según el estadiaje propuesto por la AJCC 8ª edición, encontrando que el 9,1 % se encontraban en estadio I, 46.1 % en estadio II, 36.3 % en estadio III y 8.5 % en estadio IV, teniendo que informar además que el 0,1 % no se pudo establecer el estadio por falta de información (Cuadro N°7).

Cuadro N°7: Clasificación de 1113 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estadio del tumor. Guayaquil, 2022.

Variable		N	Porcentaje válido
Estadio	I	101	9.1
	II	512	46.1
	III	404	36.3
	IV	95	8.5
	No reportado	1	
Total		1113	100

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Aplicando el resto de criterios de inclusión y exclusión, son excluidos en total del presente análisis 444 pacientes, debido a que tienen datos incompletos, son estadio I o IV al debut, o tienen sobreexpresión de HER2neu, por lo que se realiza la búsqueda de casos y controles en 669 pacientes. De los 669 pacientes, se seleccionaron 56 casos y 56 controles que cumplen criterios de inclusión y exclusión, con ingreso de forma secuencial cuando se analizó la base de datos, dando una muestra total de 112 pacientes (N=112) en estadios II y III. El intervalo de edad de estos pacientes fue entre 25 y 73 años, con una media de 50.44 años (± 11.36 años) y una mediana de 50 años. Tomando en cuenta la definición de la OMS que considera como adulto mayor a toda persona que tenga 60 años o más, encontramos que en este estudio, el 25 % son adultos mayores y el 75 % no lo son. Así mismo, según el estatus funcional (ECOG), el 13,4 % fue 0, 77,7 % fue 1 y el 8,9 % fue 2, no encontrándose estatus ECOG 3 o 4, mientras que el 25 % fueron premenopáusicas y el 75 % fueron postmenopáusicas (Cuadro N°8).

Cuadro N°8: Caracterización de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 edad, estatus hormonal y estadio funcional según escala ECOG. Guayaquil, 2022.

Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Mediana
Edad en años	112	25	73	50,44	11.36	50

Variable		N	Porcentaje
Rango de edad	Hasta 59 años	84	75.0
	Mayor de 60 años	28	25.0
Total		112	100
ECOG	0	15	13.4
	1	87	77.7
	2	10	8.9
Total		112	100
Estatus hormonal	Premenopáusica	28	25.0
	Postmenopáusica	84	75.0
Total		112	100

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

En este grupo de estudio, el tamaño tumoral fue clasificado de acuerdo al estadio T al diagnóstico, encontrándose que el estadio T1c (ver tamaño) fue 0.9 %, T2 el 42,9 %, T3 el 31,3 %, T4a el 0.9 %, T4b 16, 1 % y T4d el 8 % (Cuadro N.º 9).

Cuadro N°9: Caracterización de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según tamaño tumoral al diagnóstico por estadio T. Guayaquil, 2022.

Variable	N	Porcentaje válido
Tamaño tumoral al diagnóstico por estadio T		
T1c	1	0,9
T2	48	42,9
T3	35	31,3
T4a	1	0,9
T4b	18	16,1
T4c	9	8,0
Total	112	100

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Según el compromiso axilar al diagnóstico, se encontró que el 25,9 % fue estadio cN0, el 0,9 % estadio cN1, 70,5 % estadio cN2a, el 0,9 % estadio cN2b, el 0,9 % estadio cN3a, y el 0,9 % estadio cN3c. (Cuadro N.º 10).

Cuadro N°10: Caracterización de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según compromiso axilar por estadio N. Guayaquil, 2022.

Variable	N	Porcentaje válido
Compromiso axilar por Estadio N		
cN0	29	25,9
cN1	1	0,9
cN2a	79	70,5
cN2b	1	0,9
cN3a	1	0,9
cN3c	1	0,9
Total	112	100

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Así mismo, el grado de diferenciación histológica, fue según la escala de Nottingham, Grado 1 el 8.1 %, Grado 2 el 55.5 %, y Grado 3 el 36.4 %, no siendo reportado este parámetro en el 1,8 % de pacientes (Cuadro N.º 11).

Cuadro N°11: Caracterización de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según Grado Histológico. Guayaquil, 2022.

Variable	N	Porcentaje válido
Grado Histológico		
GH1	9	8.1
GH2	61	55.5
GH3	40	36.4
No reportado	2	
Total	112	100

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Se encontró que el grado de invasión linfovascular fue del 24.7 %, no encontrándose la misma en el 75.3 %. Vale indicar que la misma no fue reportada en 15 casos, que equivale a un 13.4 % (Cuadro N.º 12).

Cuadro N°12: Caracterización de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según Invasión Linfovascular. Guayaquil, 2022.

Variable		N	Porcentaje válido
Invasión Linfovascular (ILV)	Presente	24	24.7
	Ausente	73	75.3
	No reportado	15	
Total		112	100

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Finalmente, la última característica estudiada de estos tumores fue la presencia de Linfocitos intratumorales (TILS). No estuvo reportado este dato en 82 casos, mismo que equivale al 73.2 %, de los restantes 30 casos, hubo TILS del 1 al 10 % en el 46,7 % de casos, del 11 al 40 % en el 33.3 % y del 40 al 100 % en el 20 % de casos (Cuadro N.º 13).

Cuadro N°13: Caracterización de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según TILS. Guayaquil, 2022.

Variable		N	Porcentaje válido
Linfocitos Intratumorales (TILS)	1 – 10 %	14	46.7
	11 – 40 %	10	33.3
	40 – 100 %	6	20.0
	No reportado	82	
Total		112	100

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Al momento de establecer si existe relación entre la presencia del subtipo HER2neu indeterminado con la clasificación molecular establecida por el consenso de St. Gallen, se encontró que es más frecuente el subtipo Luminal B cuando existe expresión indeterminada de HER2neu versus el no presentarla (73.2 % en el primer grupo vs. 64.3 % en el segundo grupo), seguido del subtipo Luminal A (17.9 % vs 8.9 %) y finalmente el subtipo triple negativo (8.9 % vs 26.8 %), con un Chi cuadrado 6.991, equivalente a una $p=0.03$, estadísticamente significativa (Cuadro N°14).

Cuadro N°14: Correlación de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estatus HER2neu y subtipo molecular. Guayaquil, 2022.

Subtipo Molecular	Estatus HER2neu indeterminado				IC 95 %			
	Si	%	No	%	OR	LI	LS	P
Luminal A	10	17.9	5	8.9				
Luminal B	41	73.2	36	64.3				
Triple Negativo	5	8.9	15	26.8				
Total	56	100	56	100				0.03

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Si juntamos, a su vez, si es que la expresión incompleta de HER2neu se asocia con expresión de receptores hormonales en relación a no tener esta expresión, encontramos que existe una mayor frecuencia entre la expresión de receptores hormonales (Luminal A más Luminal B) cuando se presenta el estatus HER2neu indeterminado que cuando no lo hace (91.1 % en el primer grupo vs

73.2 % en el segundo; OR: 2.21, IC 95 %: 1.01 – 4.84, p= 0.014), estadísticamente significativo (Cuadro N.º 15).

Cuadro N.º15: Correlación de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estatus HER2neu y expresión de receptores hormonales. Guayaquil, 2022.

Receptores Hormonales	Estatus HER2neu indeterminado				IC 95 %			
	Si	%	No	%	OR	LI	LS	p
Receptores Hormonales positivos	51	91.1	41	73.2	2.21	1.01	4.84	0.014
Receptores Hormonales negativos	5	8.9	15	26.8				
Total	56	100	56	100				

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

En relación al estadio al momento del debut, encontramos que la distribución es similar en ambos grupos, y que el tener una expresión HER2neu baja no se correlaciona con tener un estadio II o III (48.2 % para el estadio II y 51.8 % para el estadio III; OR: 0.86, IC 95 %: 0.43 – 1.81, p= 0.75), estadísticamente no significativo (Cuadro N.º 16).

Cuadro N°16: Correlación de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estatus HER2neu y estadios II y III. Guayaquil, 2022.

Estadio	Estatus HER2neu indeterminado				IC 95 %			
	Si	%	No	%	OR	LI	LS	p
Estadio II	27	48.2	29	51.8				
Estadio III	29	51.8	27	48.2				
Total	56	100	56	100	0.86	0.43	1.81	0.75

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Para considerar si es que fue efectiva la neoadyuvancia o no, se decidió estratificar según la RCB como completa (RCB 0), parcial (RCB I y II) y quimio resistencia (RCB III), debiendo indicar que no se pudo recolectar datos en 14 pacientes, que equivale a un 12.5 % en cada uno de los escenarios planteados. En el primer escenario, la expresión incompleta de HER2neu no se correlaciono con obtener una RCB 0 (25.5 % vs 27.5 %; OR: 0.90, IC 95 %: 0.36 – 2.22 p= 0.83) (Cuadro N.º 17). En el segundo escenario, tampoco se encontró que la expresión incompleta de HER2neu este correlacionada con obtener una respuesta parcial (34 % vs 33.3 %; OR: 1.03, IC 95 %: 0.44 – 2.38; p= 0.941) (Cuadro N°18). Finalmente, tampoco existió correlación entre el no tener respuesta (es decir, la presencia de quimio resistencia) y la expresión incompleta de HER2neu (40 % en el primer grupo vs 39.2 % en el segundo; OR: 1.05, IC 95 %: 0.46 – 2.36; p= 0.903) (Cuadro N°19).

Cuadro N°17: Correlación de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estatus HER2neu y Respuesta Completa a Neodayuvancia según RCB score. Guayaquil, 2022.

Respuesta	Estatus HER2neu indeterminado				IC 95 %			
	Si	%	No	%	OR	LI	LS	p
Respuesta Completa	12	25.5	14	27.5				
No respuesta completa *	35	74.5	37	72.5				
Total	47	100	51	100	0.90	0.36	2.22	0.83

* Respuesta Parcial + Químico resistencia.

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Cuadro N°18: Correlación de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estatus HER2neu y Respuesta parcial a Neodayuvancia según RCB score. Guayaquil, 2022.

Respuesta	Estatus HER2neu indeterminado				IC 95 %			
	Si	%	No	%	OR	LI	LS	p
Respuesta parcial	16	34.0	17	33.3				
No respuesta parcial *	31	66.0	34	66.7				
Total	47	100	51	100	1.03	0.44	2.38	0.94

* Respuesta completa + Químico resistencia.

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Cuadro N°19: Correlación de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estatus HER2neu y quimio resistencia a neoadyuvancia según RCB score. Guayaquil, 2022.

Quimio resistencia	Estatus HER2neu indeterminado				IC 95 %			
	Si	%	No	%	OR	LI	LS	p
Quimio resistencia	19	40.4	20	39.2				
No quimio resistencia	28	59.6	31	60.8				
Total	47	100	51	100	1.05	0.46	2.36	0.90

*** Respuesta completa + respuesta parcial.**

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Se planteó, además, conocer si es que el estatus HER2neu incompleto se correlaciona con los distintos subtipos moleculares del consenso de St. Gallen para obtener una respuesta completa, parcial o si es que no hay respuesta patológica. En términos prácticos, se dividió en dos grupos: quienes presentaron receptores hormonales positivos y en quienes no presentaron receptores hormonales positivos, realizando este análisis por capas, siendo la primera la presencia de receptores hormonales y la segunda la ausencia de los mismos. En el caso de respuesta completa con receptores hormonales positivos, se encontró que el 25.6 % respuesta completa vs 21.6 % que tuvo HER2neu negativo con receptores hormonales positivos (OR: 1.24, IC 95 %: 0.44 – 3.5;

p= 0.67), no siendo estadísticamente significativo; en el caso de respuesta completa con receptores hormonales negativos, se encontró que el 25 % % tuvo respuesta completa vs 85.7 % que tuvo HER2neu negativo con receptores hormonales negativos (OR: 0.44, IC 95 %: 0.03 – 5.4; p= 0.51), no siendo estadísticamente significativo (Cuadro N°20). Al correlacionar respuesta parcial con receptores hormonales positivos, se encontró que el 34.9 % tuvo respuesta parcial vs 32.4 % que tuvo HER2neu negativo con receptores hormonales positivos (OR: 1.11, IC 95 %: 0.44 – 2.8; p= 0.81), no siendo estadísticamente significativo; en el caso de respuesta parcial con receptores hormonales negativos, se encontró que el 25 % tuvo respuesta completa vs 35.7 % que tuvo HER2neu negativo con receptores hormonales negativos (OR: 0.60, IC 95 %: 0.49 – 7.4; p= 0.68), no siendo estadísticamente significativo (Cuadro N°21). Finalmente, al correlacionar quimio resistencia con receptores hormonales positivos, se encontró que el 39.5 % tuvo quimio resistencia vs 45.9 % que tuvo HER2neu negativo con receptores hormonales positivos (OR: 0.76, IC 95 %: 0.31 – 1.87; p= 0.56), no siendo estadísticamente significativo; en el caso de quimio resistencia con receptores hormonales negativos, se encontró que el 50 % tuvo quimio resistencia vs 21.4 % que tuvo HER2neu negativo con receptores hormonales negativos (OR: 3.66, IC 95 %: 0.35 – 38.02; p= 0.26), no siendo estadísticamente significativo (Cuadro N°22). En todos los grupos, no se obtuvieron datos en 14 casos, que representa el 12.5 %.

Cuadro N°20: Correlación de 98 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estatus HER2neu asociado a la presencia de receptores hormonales positivos o no y Respuesta Completa a Neodayuvancia según RCB score. Guayaquil, 2022.

Respuesta Completa con Receptores Hormonales positivos	Estatus indeterminado		HER2neu		IC 95 %			
	Si	%	No	%	OR	LI	LS	P
Respuesta completa	11	25.6	8	21.6				
No respuesta completa	32	74.4	29	78.4				
Total	43	100	37	100	1.24	0.44	3.5	0.67
Respuesta Completa con Receptores Hormonales negativos	Estatus indeterminado		HER2neu		IC 95 %			
	Si	%	No	%	OR	LI	LS	P
Respuesta completa	1	25	6	85.7				
No respuesta completa	3	75	8	57.1				
Total	4	100	14	100	0.44	0.03	5.4	0.51

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Cuadro N°21: Correlación de 98 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estatus HER2neu asociado a la presencia de receptores hormonales positivos y Respuesta parcial a Neodayuvancia según RCB score. Guayaquil, 2022.

Respuesta parcial con Receptores Hormonales positivos	Estatus indeterminado		HER2neu		IC 95 %			
	Si	%	No	%	OR	LI	LS	P
Respuesta parcial	15	34.9	12	32.4				
No respuesta parcial	28	65.1	35	67.6				
Total	43	100	37	100	1.11	0.44	2.83	0.81

Respuesta parcial con Receptores Hormonales negativos	Estatus indeterminado		HER2neu		IC 95 %			
	Si	%	No	%	OR	LI	LS	P
Positivo	1	25.0	5	35.7				
Negativo	3	75.0	9	64.3				
Total	4	100	14	100	0.6	0.04	7.4	0.68

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Cuadro N°22: Correlación de 98 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estatus HER2neu asociado a la presencia de receptores hormonales positivos y quimio resistencia a Neodayuvancia según RCB score. Guayaquil, 2022.

Quimio resistencia con Receptores Hormonales positivos	Estatus		HER2neu		IC 95 %			
	Si	%	No	%	OR	LI	LS	P
Quimio resistencia	17	39.5	17	45.9				
No quimio resistencia	26	60.5	20	54.1				
Total	43	100	37	100	0.76	0.31	1.87	0.56
Quimio resistencia con Receptores Hormonales negativos	Estatus		HER2neu		IC 95 %			
	Si	%	No	%	OR	LI	LS	P
Positivo	2	50.0	3	21.4				
Negativo	2	50.0	11	78.6				
Total	4	100	14	100	3.6	0.35	38.09	0.26

Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

Finalmente se analizaron las curvas de supervivencia general (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) por medio de curvas de Kaplan – Meier.

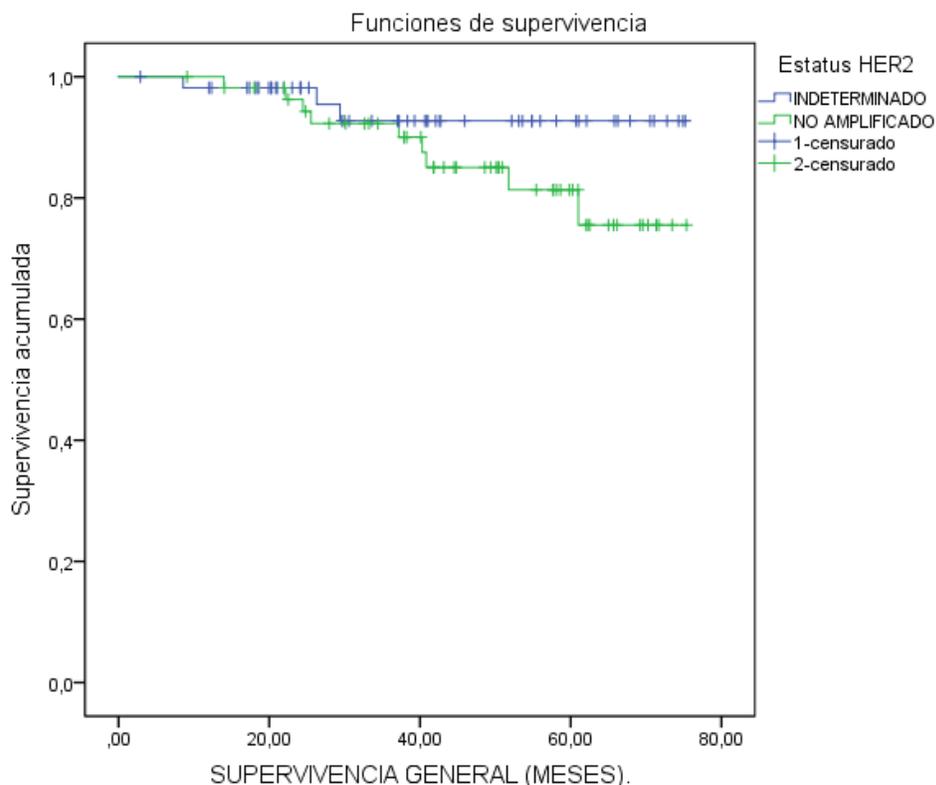
En el primer caso (SG), se consideró como fecha de ingreso al estudio la fecha en la que fue reportado el resultado de patología y como fecha final la última fecha registrada de control en la consulta externa, siendo definido como evento la muerte por cualquier causa registrada en el sistema. Se encontró que hubo 3 eventos en el grupo con expresión incompleta vs 9 eventos en el otro grupo, siendo la supervivencia del 94.6 % en el primer grupo vs 83.9 % en el segundo grupo. El promedio de supervivencia fue 71.4 ± 2.1 meses (intervalo entre 67.2 – 75.5 meses) en el primer grupo vs 66.9 ± 2.5 meses (intervalo entre 61.9 – 71.9 meses), $p= 0.71$ (Gráfico N°1).

Gráfico N°1: Curva de supervivencia general de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estatus HER2neu. Guayaquil, 2022.

Variable		N	Porcentaje válido
Estatus HER2neu	Indeterminado	56	50.0
	No amplificado	56	50.0
Total		112	100
Eventos	Estatus HER2 indeterminado	3	5.4
Eventos	Estatus HER2 no amplificado	9	16.1
Total	Supervivientes Estatus HER2 indeterminado	53	94.6
	Supervivientes Estatus HER2 no amplificado	47	83.9

		Media		Intervalo de confianza		
Estatus HER2	Estimación	Error estándar	Límite Superior	Límite Inferior	p	
Indeterminado	71,40	2,11	67,25	75,55		
No amplificado	66,91	2,54	61,92	71,90		

Total	68,84	1,75	65,40	72,27	0.71
-------	-------	------	-------	-------	------



Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

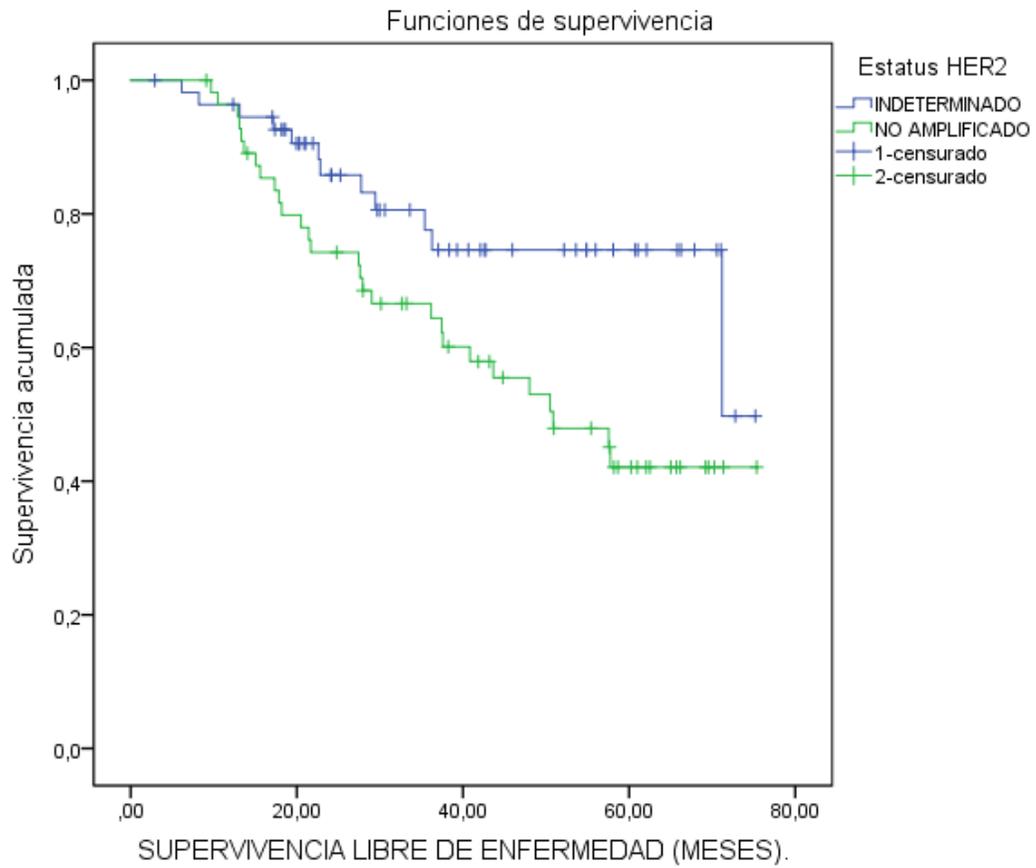
En el segundo caso (SLE), se consideró como fecha de ingreso al estudio la fecha en la que fue reportado el resultado de patología y como fecha final la última fecha registrada de control en la consulta externa, siendo definido como evento (recaída) la fecha en la que se documenta la misma por medio de estudios de imagen o de patología registrada en el sistema. Se encontró que hubo 12 eventos en el grupo con expresión incompleta vs 28 eventos en el otro grupo, siendo la SLE del 78.6 % en el primer grupo vs 50 % en el segundo grupo. El promedio de supervivencia fue 61.05

± 3.4 meses (intervalo entre 54.2 – 67.8 meses) en el primer grupo vs 49.4 ± 3.5 meses (intervalo entre 49.3 – 59.4 meses), $p= 0.02$ (Gráfico N°2).

Gráfico N°2: Curva de supervivencia libre de enfermedad de 112 pacientes atendidos en el ION SOLCA Guayaquil durante el periodo 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 según estatus HER2neu. Guayaquil, 2022.

Variable		N	Porcentaje válido		
Estatus HER2	Indeterminado	56	50.0		
	No amplificado	56	50.0		
Total		112	100		
Eventos	Estatus HER2 indeterminado	12	21.4		
Eventos	Estatus HER2 no amplificado	28	50.0		
Total		44	78.6		
	Supervivientes Estatus HER2 indeterminado	28	50		
	Supervivientes Estatus HER2 no amplificado				

		Media		Intervalo de confianza		
Estatus HER2	Estimación	Error estándar	Límite Inferior	Límite Superior	p	
Indeterminado	61.05	3.4	54.22	67.89		
No amplificado	49.42	3.5	42.51	56.3		
Total	54.41	2.57	49.37	59.45	0.02	



Fuente: Base de datos de investigación.

Realizado por: Esteban Homero Villa Cárdenas.

4.2 DISCUSIÓN.

La importancia del cáncer de mama a nivel global radica en cuatro aspectos: su alta frecuencia, su impacto en la salud y la calidad de vida de las personas que lo padecen, la necesidad de detección temprana y la importancia de la investigación para prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad. Como ya se indicó dentro del marco teórico, y sería redundar en este caso, este es un tumor que tiene una incidencia anual de 2.3 millones de casos en el mundo, siendo responsable de 685 000 muertes al año a nivel global; así mismo, el impacto en la calidad de vida es significativo, tanto de los pacientes como de sus familiares, esto derivado fundamentalmente de los tratamientos, sean estos quimioterapia, radioterapia, cirugía, mismos que pueden provocar ansiedad y depresión y estrés emocional.

En este aspecto, la investigación sobre el cáncer de mama es importante para encontrar nuevas formas de prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad, por lo que la inversión en la investigación del cáncer de mama puede ayudar a mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por la enfermedad y a reducir el número de muertes relacionadas con el cáncer de mama en todo el mundo.

Esto se vio reflejado en el estudio Destinity – Breast 04 (Modi et al., 2022), en el que por primera vez se detectó beneficio en el uso de un anticuerpo monoclonal conjugado (Trastuzumab – Deruxtecan) en pacientes con expresión incompleta de HER2neu con metástasis cerebral y que previamente recibieron esquemas de quimioterapia, por lo que se puede hablar de una nueva línea de investigación en esta enfermedad compleja, ya que hay que tener en cuenta que los anticuerpos monoclonales no conjugados (Trastuzumab) solo tienen beneficio en el cáncer de mama con

amplificación del HER2neu (IHQ 3+ o prueba confirmatoria por SISH o FISH positiva) (Fehrenbacher et al., 2019), no siendo demostrable este beneficio cuando no hay amplificación o esta es incompleta. En base a esto, los esfuerzos se han centrado en demostrar si la expresión incompleta de HER2neu se encuentra asociada a un mejor o peor pronóstico de esta enfermedad.

Este estudio encontró que en el total de pacientes atendidos en este lapso, el 61.9 % no tuvieron expresión del HER2neu, el 11.9 % tuvo una expresión indeterminada mientras que en el 26.2 % existió amplificación del HER2neu, lo cual es similar a lo reportado por Melendez y cols. (Meléndez Guevara & Asencio Aguedo, 2017) que encontró que el HER2neu amplificado fue entre el 25 al 30 % de casos, no siendo así en el estudio de Denkert y cols. (Denkert et al., 2021) que encontró que la expresión indeterminada de HER2neu fue del 31 %, 34 % con amplificación de HER2neu y 35 % que no presentó esta amplificación. Estas diferencias podían estar asociadas a diferencias raciales y a un mayor tamaño muestral en este último estudio.

Otro dato importante para la discusión es la distribución entre los distintos grupos propuestos por el consenso de St. Gallen, siendo encontrado en este grupo que el 14.7 % son Luminal A, 41.1 % son Luminal B, 16.6 % Luminal B/HER2neu enrich, 9.5 % son HER2neu enrich y el 18.2 % son triple negativo, contrastando con lo encontrado por Voduc y cols. (Voduc et al., 2010), mismos que encontraron que el 44 % fueron Luminal A, 24 % Luminal B, 6 % Luminal B/HER2neu enrich, 8 % HER2 enrich y 16 % son triple negativo, lo cual adquiere importancia debido a que los tumores Luminal B tienen un comportamiento más agresivo.

Según el tamaño tumoral, se encontró en nuestro estudio que el T2 (20 – 50 mm) representó el 42.9 %, seguido por el T3 (mayor a 50 mm) con un 31.3 %. Así mismo existió compromiso axilar en el 70.9 % de pacientes (estadio cN2a) y con un grado histológico 2 demostrado en el 55.5 % de casos. No se lo puede comparar con el estudio de Voduc debido a que este estudio considero toda la estadificación, pero se centró en T únicamente al tamaño tumoral y no analizo si había compromiso de pared torácica, piel o si se trata de un carcinoma inflamatorio. Además de agrupar los grados histológicos 1 y 2 en un solo grupo. En relación a la Invasión Linfovacular, estuvo presente en el 24.7 % al diagnóstico, lo cual es similar a lo encontrado por Pinder y cols. en el año 1994, en donde reportaron una frecuencia del 22.8 % (PINDER et al., 1994), estando asociado a un peor pronóstico en supervivencia cuando se lo detectó, lo cual no pudo ser corroborado en otros estudios como por ejemplo el de Ejlersen y cols. en donde no se encontró asociado a un peor pronóstico (Ejlertsen et al., 2009). Finalmente, la presencia de Linfocitos Intratumorales (TILS), se encontró que hubo TILS del 1 al 10 % en el 46,7 % de casos, del 11 al 40 % en el 33.3 % y del 40 al 100 % en el 20 % de casos, no siendo comparable con lo encontrado en el estudio de Denkert y cols. (Denkert et al., 2018) en la medida que este estudio clasificó la presencia de TILS con cada subtipo molecular y la respuesta obtenida con el tratamiento neoadyuvante con una muestra más amplia que la de este estudio, encontrando adicionalmente que existe una mejor respuesta al tratamiento cuando expresan TILS en todos los subgrupos a excepción del grupo HER2neu en donde hay un peor desenlace, lo que puede indicar un comportamiento diferente del tumor.

Cuando se correlacionó la expresión indeterminada de HER2neu con los distintos subtipos moleculares, se encontró que fue más frecuente con el subtipo Luminal B (73.2 %), seguido del Luminal A (17.9 %) y el triple negativo (8.9 %), siendo estadísticamente significativo ($p= 0.03$),

estando influenciado este resultado por la frecuencia encontrada dentro de los distintos subtipos en este estudio. Sin embargo, cuando se agrupo los subtipos Luminal A y B dentro de un mismo subgrupo (es decir, que existe expresión de receptores hormonales) en comparación a quienes no los expresan, se encontró que el 91.1 % expresan receptores hormonales con HER2neu indeterminado, mientras que el 73.2 % no tienen el HER2neu amplificado (OR: 2.21, IC 95 %: 1.01 – 4.84, $p= 0.014$), existiendo correlación estadísticamente significativa, comparable al registro nacional de Korea en donde se encontró que la expresión incompleta de HER2neu fue más frecuente en quienes tuvieron presencia de receptores hormonales (Won et al., 2022).

Al correlacionar el estadio II o III y la expresión indeterminada de HER2neu, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (48.2 % vs. 51.8 %, OR: 0.86, IC 95 %: 0.43 – 1.81; $p=0.75$), no siendo posible contrastar este dato con lo manifestado por Won, ya que en este registro se incluyó también al estadio I.

La respuesta patológica fue categorizada según el RCB en completa (RCB: 0), parcial (RCB: I y II) o quimio resistencia (RCB:III), y se buscó si existe o no correlación, no encontrando correlaciones estadísticamente significativas en ninguno de los escenarios (RCB: 0 25.5 % vs 27.5 %; OR: 0.90, IC 95 %: 0.36 – 2.22 $p= 0.83$), (RCB I y II: 34 % vs 33.3 %; OR: 1.03, IC 95 %: 0.44 – 2.38; $p= 0.941$) (RCB: III 40 % en el primer grupo vs 39.2 % en el segundo; OR: 1.05, IC 95 %: 0.46 – 2.36; $p= 0.903$). De la misma manera, al comparar si es que la presencia de receptores hormonales influye en el RCB, tampoco se encontró que exista una asociación estadísticamente significativa (respuesta completa con receptores hormonales positivos: 25.6 % vs 21.6 %; OR: 1.24, IC 95 %: 0.44 – 3.5; $p= 0.67$), (respuesta completa con receptores hormonales negativos: 25

% vs 85.7 %; OR: 0.44, IC 95 %: 0.03 – 5.4; p= 0.51), (respuesta parcial con receptores hormonales positivos: 34.9 % vs 32.4 %; OR: 1.11, IC 95 %: 0.44 – 2.8; p= 0.81), (respuesta parcial con receptores hormonales negativos: 25 % vs 35.7 %; OR: 0.60, IC 95 %: 0.49 – 7.4; p= 0.68), (quimio resistencia con receptores hormonales positivos: 39.5 % vs 45.9 %; OR: 0.76, IC 95 %: 0.31 – 1.87; p= 0.56), (quimio resistencia con receptores hormonales negativos: 50 % vs 21.4 %; OR: 3.66, IC 95 %: 0.35 – 38.02; p= 0.26). Sin embargo, vale indicar que no hay otro estudio para comparar este resultado, ya que, si bien se publicó en el año 2021 una correlación entre la RCB y la supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad, no se tomó en cuenta a este subgrupo (Symmans et al., 2021).

Finalmente, no existe diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia general analizada por medio de la curva de Kaplan Meier: supervivencia del 94.6 % en el grupo con expresión incompleta del HER2neu vs 83.9 % en el otro grupo, promedio de supervivencia de 71.4 ± 2.1 meses (intervalo entre 67.2 – 75.5 meses) vs 66.9 ± 2.5 meses (intervalo entre 61.9 – 71.9 meses), p= 0.71. Sin embargo, en relación a la supervivencia libre de enfermedad, esta fue del 78.6 % en el primer grupo vs 50 % en el segundo grupo, siendo el promedio de supervivencia de 61.05 ± 3.4 meses (intervalo entre 54.2 – 67.8 meses) en el primer grupo vs 49.4 ± 3.5 meses (intervalo entre 49.3 – 59.4 meses), p= 0.02, estadísticamente significativo. Esta diferencia que se marca en estas curvas puede estar relacionada con el tamaño muestral, pudiendo existir un sesgo debido a ello. Vale indicar que al momento no hay otros estudios a la fecha de realización de este documento disponibles para comparar este resultado.

4.3 CONCLUSIONES.

1. La hipótesis planteada (Las pacientes con CDI de mama en estadios II y III que presentan expresión indeterminada de HER2neu tienen menor porcentaje de respuesta patológica completa tras la neoadyuvancia en comparación con aquellas que no expresan HER2neu) no se la pudo comprobar en el presente estudio.
2. Las 1113 pacientes atendidas en el ION Dr. Juan Tanca Marengo – SOLCA Guayaquil, estuvieron en el rango de edad comprendido entre los 22 hasta los 90 años, con un promedio de edad de 53.55 años (± 12.89 años) y una mediana de 53 años, siendo la mayoría postmenopáusicas. De ellas, se encontró que la mayoría fue HER2neu negativo, seguidas de HER2neu amplificado.
3. Del universo, la mayoría de pacientes fueron Luminal B, seguidas del subtipo Triple negativo. Del universo, el mayor porcentaje fueron estadios II y III.
4. En la muestra estudiada (n=112), el intervalo de edad fue de 25 a 73 años, con una media de 50.44 años (± 11.36 años) y una mediana de 50 años. La mayoría son adultos mayores siendo la mayor parte un ECOG 1 en su parte funcional. Así mismo, se destaca que la mayoría son postmenopáusicas.
5. Existió compromiso axilar en la mayoría de pacientes, esto sumado a que el tamaño T2 fue el más frecuente. Así mismo, el grado histológico más frecuente fue el GH2, y es más frecuente que no exista ILV al debut, así como de TILS de baja densidad.

6. Existe correlación estadísticamente significativa entre la expresión indeterminada de HER2neu con la clasificación molecular establecida por el consenso de St. Gallen, confirmándose la misma cuando se analiza si presenta receptores hormonales positivos en comparación de no presentarlos.
7. No existe correlación estadísticamente significativa entre la expresión indeterminada de HER2neu con el estadio II o III al debut .
8. Tampoco existe correlación entre la neoadyuvancia con la respuesta a la misma medida por el RCB score, situación que tampoco sufrió modificaciones cuando se realizó el análisis por capas sumando la expresión de receptores hormonales.
9. No hubo correlación estadísticamente significativa entre la supervivencia general y la expresión incompleta de HER2neu.
10. Existe correlación estadísticamente significativa entre la supervivencia libre de enfermedad y la expresión incompleta de HER2neu.

4.4 RECOMENDACIONES.

1. El correcto registro de los factores biológicos del tumor es fundamental para llevar a cabo investigaciones en este campo y poder verificar si es que existe correlaciones entre las mismas y la expresión de receptores hormonales y la expresión del HER2neu, por lo que deben supervisarse que estén presentes las mismas al momento de la consulta con el servicio de Mastología y Oncología Clínica.

2. Al ser un estudio de casos y controles, estos resultados se deben confirmar realizando un estudio de tipo prospectivo, de tipo cohortes, en donde se planteen estrategias de tratamiento personalizadas dependiendo el subtipo de tumor.
3. Se debe analizar a futuro si este subtipo (expresión de HER2 incompleta o completa) se beneficia de una mastectomía radical modificada en relación a una cirugía conservadora de mama, en caso de confirmarse si hay una mayor frecuencia de recaídas.
4. Se debe considerar a futuro realizar un estudio de tipo cohortes en el subgrupo que presenta expresión de receptores hormonales y ver la respuesta al uso de Tamoxifeno vs supresión ovárica asociada a uso de inhibidores de la aromatasa (letrozole, exemestane), dado el posible comportamiento diferente en la biología de este tumor.
5. Si bien no es el alcance de este trabajo, se sugiere que a futuro los integrantes de la RPIS conformen clínicas de mama, con el objetivo de integrar a médicos de primer contacto en toma de decisiones conjunta y se apoye el seguimiento de estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA.

- Ecuador, G., & Tanca Campozano Jhony Real Cotto Ing Leyda Jaramillo Feijoo Dra Rina Quinto Briones, J. (2015). *Cáncer en Guayaquil REGISTRO DE TUMORES SOLCA-GUAYAQUIL SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR-SOLCA Instituto Oncológico Nacional «Dr. Juan Tanca Marengo».*

Abe, O., Abe, R., Enomoto, K., Kikuchi, K., Koyama, H., Masuda, H., Nomura, Y., Sakai, K., Sugimachi, K., Tominaga, T., Uchino, J., Yoshida, M., Haybittle, J. L., Davies, C., Harvey, V. J., Holdaway, T. M., Kay, R. G., Mason, B. H., Forbes, J. F., ... Caffier, H. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*, 365(9472), 1687-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0)

Amin MB, Gress DM, Meyer Vega LR, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland BR, Washington MK, & Compton CC. (2018). *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition* (8^a ed, p. 636). American College of Surgeons.

Antraciclina / *Asociación Española de Pediatría*. (s. f.). <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/antraciclina>

Asselain, B., Barlow, W., Bartlett, J., Bergh, J., Bergsten-Nordström, E., Bliss, J., Boccardo, F., Boddington, C., Bogaerts, J., Bonadonna, G., Bradley, R., Brain, E., Braybrooke, J., Broet, P., Bryant, J., Burrett, J., Cameron, D., Clarke, M., Coates, A., ... Zujewski, J. A. (2018). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: Meta-analysis of

individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet. Oncology*, 19(1), 27-39.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5)

Balic, M., Thomssen, C., Würtle, R., Gnant, M., & Harbeck, N. (2019). St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care*, 14(2), 103-110. <https://doi.org/10.1159/000499931>

Bear, H. D., Anderson, S., Brown, A., Smith, R., Mamounas, E. P., Fisher, B., Margolese, R., Theoret, H., Soran, A., Lawrence Wickerham, D., & Wolmark, N. (2003). The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology*, 21(22), 4165-4174.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2003.12.005>

Cifras de Ecuador – Cáncer de Mama – Ministerio de Salud Pública. (s. f.).
<https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/>

Citron, M. L., Berry, D. A., Cirincione, C., Hudis, C., Winer, E. P., Gradishar, W. J., Davidson, N. E., Martino, S., Livingston, R., Ingle, J. N., Perez, E. A., Carpenter, J., Hurd, D., Holland, J. F., Smith, B. L., Sartor, C. I., Leung, E. H., Abrams, J., Schilsky, R. L., ... Norton, L. (2003). Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *Journal of Clinical Oncology*, 21(8), 1431-1439. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.081>

Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., Bonnefoi, H., Cameron, D., Gianni, L., Valagussa, P., Swain, S. M., Prowell, T., Loibl, S., Wickerham, D. L.,

Bogaerts, J., Baselga, J., Perou, C., Blumenthal, G., Blohmer, J., ... Von Minckwitz, G. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet (London, England)*, *384*(9938), 164-172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)

Cronin, K. A., Lake, A. J., Scott, S., Sherman, R. L., Noone, A.-M., Howlader, N., Henley, S. J., Anderson, R. N., Firth, A. U., Ma, J., Kohler, B. A., & Jemal, A. (2018). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*, *124*(13). <https://doi.org/10.1002/cncr.31551>

Definición de taxano—Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer. (s. f.). <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/taxano>

Dehghani, M., Keshavarz, P., Talei, A., Akrami, M., Tahmasebi, S., Safaie, A., & Ghanbari, M. (2020). The Effects of Low HER2/neu Expression on the Clinicopathological Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *21*(10). <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.10.3027>

Denkert, C., Seither, F., Schneeweiss, A., Link, T., Blohmer, J. U., Just, M., Wimberger, P., Forberger, A., Tesch, H., Jackisch, C., Schmatloch, S., Reinisch, M., Solomayer, E. F., Schmitt, W. D., Hanusch, C., Fasching, P. A., Lübbe, K., Solbach, C., Huober, J., ... Loibl, S. (2021). Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: Pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *The Lancet Oncology*, *22*(8). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00301-6)

Fehrenbacher, L., Cecchini, R. S., Jr, C. E. G., Rastogi, P., Costantino, J. P., Atkins, J. N., Crown, J. P., Polikoff, J., Boileau, J.-F., Provencher, L., Stokoe, C., Moore, T. D., Robidoux, A., Flynn,

P. J., Borges, V. F., Albain, K. S., Swain, S. M., Paik, S., Mamounas, E. P., & Wolmark, N. (2019). NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2+. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01455>, 38(5), 444-453. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01455>

Gail, M. H., Costantino, J. P., Pee, D., Bondy, M., Newman, L., Selvan, M., Anderson, G. L., Malone, K. E., Marchbanks, P. A., McCaskill-Stevens, W., Norman, S. A., Simon, M. S., Spirtas, R., Ursin, G., & Bernstein, L. (2007). Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(23), 1782-1792. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJM223>

Gampenrieder, S. P., Rinnerthaler, G., Tinchon, C., Petzer, A., Balic, M., Heibl, S., Schmitt, C., Zabernigg, A. F., Egle, D., Sandholzer, M., Singer, C. F., Roitner, F., Hager, C., Andel, J., Hubalek, M., Knauer, M., & Greil, R. (2021). Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): Results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. *Breast Cancer Research*, 23(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/S13058-021-01492-X/TABLES/3>

Gnant, M., Harbeck, N., & Thomssen, C. (2011). St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*, 6(2), 136-136. <https://doi.org/10.1159/000328054>

Gnant, M., Harbeck, N., & Thomssen, C. (2017). St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care*, 12(2), 101-106. <https://doi.org/10.1159/000475698>

Goldhirsch, A., EP, W., AS, C., RD, G., M, P.-G., B, T., & HJ, S. (2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert

Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(9), 2206-2223.
<https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDT303>

Goldhirsch, A., Ingle, J. N., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thürlimann, B., & Senn, H.-J. (2009). Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology*, 20(8).
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdp322>

Güven, D. C., Kaya, M. B., Fedai, B., Özden, M., Yildirim, H. C., Kosemehmetoglu, K., Kertmen, N., Dizdar, O., Uner, A., & Aksoy, S. (2021). HER2-low breast cancer could be associated with an increased risk of brain metastasis. *International Journal of Clinical Oncology*.
<https://doi.org/10.1007/s10147-021-02049-w>

Henderson, I. C., Berry, D. A., Demetri, G. D., Cirrincione, C. T., Goldstein, L. J., Martino, S., Ingle, J. N., Cooper, M. R., Hayes, D. F., Tkaczuk, K. H., Fleming, G., Holland, J. F., Duggan, D. B., Carpenter, J. T., Frei, E., Schilsky, R. L., Wood, W. C., Muss, H. B., & Norton, L. (2003). Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(6), 976-983. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.063>

Jackisch C, N, H., J, H., G, von M., B, G., HH, K., C, L., N, M., V, M., H, S., A, S., C, T., S, L., MW, B., JU, B., SD, C., T, D., I, D., PA, F., ... M, U. (2015). 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: Evidence, Controversies, Consensus—Primary Therapy of Early Breast Cancer: Opinions Expressed by German Experts. *Breast care (Basel, Switzerland)*, 10(3), 211-219. <https://doi.org/10.1159/000433590>

Jones, S., Holmes, F. A., O'Shaughnessy, J., Blum, J. L., Vukelja, S. J., McIntyre, K. J., Pippin, J. E., Bordelon, J. H., Kirby, R. L., Sandbach, J., Hyman, W. J., Richards, D. A., Mennel, R. G., Boehm, K. A., Meyer, W. G., Asmar, L., Mackey, D., Riedel, S., Muss, H., & Savin, M. A. (2009). Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of us oncology research trial 9735. *Journal of Clinical Oncology*, 27(8), 1177-1183. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.4028>

Mamounas, E. P., Bryant, J., Lembersky, B., Fehrenbacher, L., Sedlacek, S. M., Fisher, B., Wickerham, D. L., Yothers, G., Soran, A., & Wolmark, N. (2005). Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *Journal of Clinical Oncology*, 23(16), 3686-3696. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.517>

Meléndez Guevara, R. A., & Asencio Aguedo, A. Y. (2017). Factores clinicopatológicos asociados a la amplificación del genHER2/neu en pacientes con cáncer de mama HER2 2+. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(4), 381-385. <https://doi.org/10.15381/ANALES.V78I4.14257>

Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., Sohn, J., Vidal, M., Tokunaga, E., Tsurutani, J., Ueno, N. T., Prat, A., Chae, Y. S., Lee, K. S., Niikura, N., Park, Y. H., Xu, B., Wang, X., Gil-Gil, M., Li, W., Pierga, J.-Y., Im, S.-A., ... Cameron, D. A. (2022). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2203690>

Mutai, R., Barkan, T., Moore, A., Sarfaty, M., Shochat, T., Yerushalmi, R., Stemmer, S. M., & Goldvaser, H. (2021). Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer. *Breast*, 60. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.08.016>

Nabholtz, J. M., Mackey, J. R., Smylie, M., Paterson, A., Noël, D. R., Al-Tweigeri, T., Tonkin, K., North, S., Azli, N., & Riva, A. (2001). Phase II study of docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(2), 314-321. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.314>

Novoa VA., Pliego AM., Malagón MB., & Bustillos CR. (2006). Historia natural del cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex.*, *74*(02), 115-120.

¿Para qué son los agentes alquilantes? | Initia Oncología—Hospital Quirón Salud Valencia. (s. f.). <https://initiaoncologia.com/glosario/alquilantes/>

Perez, E. A., Vogel, C. L., Irwin, D. H., Kirshner, J. J., & Patel, R. (2001). Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(22), 4216-4223. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.22.4216>

Perou, C. M., Sørli, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslen, L. A., Fluge, Ø., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A.-L., Brown, P. O., & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 406:6797, 406(6797), 747-752. <https://doi.org/10.1038/35021093>

ProductAccess | eBook Content | ASCO Education. (s. f.). Recuperado 12 de octubre de 2021, de <https://education.asco.org/ebook/asco-sep-digital-book/ebookcontent/95/976/0>

Ramieri, M. T., MURARI, R., BOTTI, C., PICA, E., ZOTTI, G., & ALO, P. L. (2010). Detection of HER2 Amplification Using the SISH Technique in Breast, Colon, Prostate, Lung and Ovarian Carcinoma. *Anticancer Research*, *30*(4).

Rastogi, P., Anderson, S. J., Bear, H. D., Geyer, C. E., Kahlenberg, M. S., Robidoux, A., Margolese, R. G., Hoehn, J. L., Vogel, V. G., Dakhil, S. R., Tamkus, D., King, K. M., Pajon, E. R., Wright, M. J., Robert, J., Paik, S., Mamounas, E. P., & Wolmark, N. (2008). Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(5), 778-785. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0235>

Roché, H., Fumoleau, P., Spielmann, M., Canon, J. L., Delozier, T., Serin, D., Symann, M., Kerbrat, P., Soulié, P., Eichler, F., Viens, P., Monnier, A., Vindevoghel, A., Campone, M., Goudier, M. J., Bonnetterre, J., Ferrero, J. M., Martin, A. L., Genève, J., & Asselain, B. (2006). Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 01 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 24(36), 5664-5671. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.3916>

RxPONDER Study Shows Postmenopausal Patients With Node-Positive Breast Cancer May Be Able to Avoid Chemotherapy—The ASCO Post. (s. f.). <https://ascopost.com/news/december-2020/rxponder-study-shows-postmenopausal-patients-with-node-positive-breast-cancer-may-be-able-to-avoid-chemotherapy/>

Sáez, A., Andreu, F. J., Seguí, M. A., Baré, M. L., Fernández, S., Dinarés, C., & Rey, M. (2006). HER-2 gene amplification by chromogenic in situ hybridisation (CISH) compared with fluorescence in situ hybridisation (FISH) in breast cancer—A study of two hundred cases. *The Breast*, 15(4), 519-527. <https://doi.org/10.1016/J.BREAST.2005.09.008>

Schalper, K. A., Kumar, S., Hui, P., Rimm, D. L., & Gershkovich, P. (2014). A Retrospective Population-Based Comparison of HER2 Immunohistochemistry and Fluorescence In Situ

Hybridization in Breast Carcinomas: Impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Criteria. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 138(2), 213-219. <https://doi.org/10.5858/ARPA.2012-0617-OA>

Seidman, A. D., Hudis, C. A., Albanell, J., Albanell, J., Tong, W., Tepler, I., Currie, V., Moynahan, M. E., Theodoulou, M., Gollub, M., Baselga, J., & Norton, L. (2016). Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.10.3353>, 16(10), 3353-3361. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.10.3353>

Seol, H., Lee, H. J., Choi, Y., Lee, H. E., Kim, Y. J., Kim, J. H., Kang, E., Kim, S. W., & Park, S. Y. (2012a). Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: Its clinicopathological significance. *Modern Pathology*, 25(7). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.36>

Seol, H., Lee, H. J., Choi, Y., Lee, H. E., Kim, Y. J., Kim, J. H., Kang, E., Kim, S. W., & Park, S. Y. (2012b). Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: Its clinicopathological significance. *Modern Pathology*, 25(7). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.36>

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(1). <https://doi.org/10.3322/caac.21551>

Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., Geyer, C. E., Dees, E. C., Goetz, M. P., Olson, J. A., Lively, T., Badve, S. S., Saphner, T. J., Wagner, L. I., Whelan, T. J., Ellis, M. J., Paik, S., Wood, W. C., Ravdin, P. M., ... Sledge, G. W. (2018a). Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England*

Journal of Medicine, 379(2), 111-121.
https://doi.org/10.1056/NEJMOA1804710/SUPPL_FILE/NEJMOA1804710_DISCLOSURES.PDF

Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., Geyer, C. E., Dees, E. C., Goetz, M. P., Olson, J. A., Lively, T., Badve, S. S., Saphner, T. J., Wagner, L. I., Whelan, T. J., Ellis, M. J., Paik, S., Wood, W. C., Ravdin, P. M., ... Sledge, G. W. (2018b). Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(2), 111-121.
https://doi.org/10.1056/NEJMOA1804710/SUPPL_FILE/NEJMOA1804710_DISCLOSURES.PDF

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3).
<https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Tandon, A. K., Clark, G. M., Chamness, G. C., Ullrich, A., & McGuire, W. L. (1989). HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 7(8), 1120-1128.
<https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.8.1120>

Thomssen, C., Balic, M., Harbeck, N., & Gnant, M. (2021). St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care*, 16(2), 135-143. <https://doi.org/10.1159/000516114>

Venetis, K., Crimini, E., Sajjadi, E., Corti, C., Guerini-Rocco, E., Viale, G., Curigliano, G., Criscitiello, C., & Fusco, N. (2022). HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 231-231. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2022.834651/BIBTEX>

Villarreal-Ríos E., Escorcía-Reyes V., Martínez-González L., Vargas-Daza E., Galicia-Rodríguez L., Cervantes-Becerra R., & López-Ramos JM. (2014). Historia natural del proceso diagnóstico del cáncer de mama. *Rev Panam Salud Publica*, 172-178.

Wolff, A. C., McShane, L. M., Hammond, M. E. H., Allison, K. H., Fitzgibbons, P., Press, M. F., Harvey, B. E., Mangu, P. B., Bartlett, J. M. S., Hanna, W., Bilous, M., Ellis, I. O., Dowsett, M., Jenkins, R. B., Spears, P. A., Vance, G. H., & Viale, G. (2018). Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 142(11), 1364-1382. <https://doi.org/10.5858/ARPA.2018-0902-SA>

Won, H. S., Ahn, J., Kim, Y., Kim, J. S., Song, J. Y., Kim, H. K., Lee, J., Park, H. K., & Kim, Y. S. (2022). Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: A nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Research*, 24(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/S13058-022-01519-X/TABLES/3>

Yano, T., Doi, T., Ohtsu, A., Boku, N., Hashizume, K., Nakanishi, M., & Ochiai, A. (2006). Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncology Reports*, 15(1), 65-71. <https://doi.org/10.3892/OR.15.1.65/HTML>

ANEXOS.

Anexo 1. Matriz de datos

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL DR. JUAN TANCA MARENGO.

“EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON EXPRESIÓN DE HER2-NEU 2+ INDETERMINADO”

Formulario de recolección de datos.

Historia Clínica N°: _____.

Edad (años): _____

ECOG 0 1 2 3 4

Menopausia: Sí No.

Tamaño Tumoral (mm): _____.

Compromiso Axilar Basal: cN0 cN cN1 cN1 cN c
cN3c

Estadio: IIA IIB IIIA IIIB IIIC

Grado Histológico: X 1 2 3

Infiltración de Linfocitos T Tumorales (TILS – Porcentaje): _____.

Invasión Linfovascular (ILV) : Sí No.

Subtipos moleculares de cáncer de mama: Luminal A like

Luminal B like

Subtipo Basal like

Expresión de HER2neu: HER2 0 + HER2 1 + HER2 2 +

Respuesta Patológica: RCBC RC CBII

RCBIII

Supervivencia General (OS) (MESES)

Fecha primera consulta _____

Fecha ultima consulta _____

Estatus: Vivo Fallecido

Supervivencia Libre de Enfermedad (DFS) (MESES)

Fecha primera consulta _____

Fecha ultima consulta _____

Estatus recaído: Si No

Nombre del Investigador: _____ Firma: _____

Anexo 2. Certificado Antiplagio.

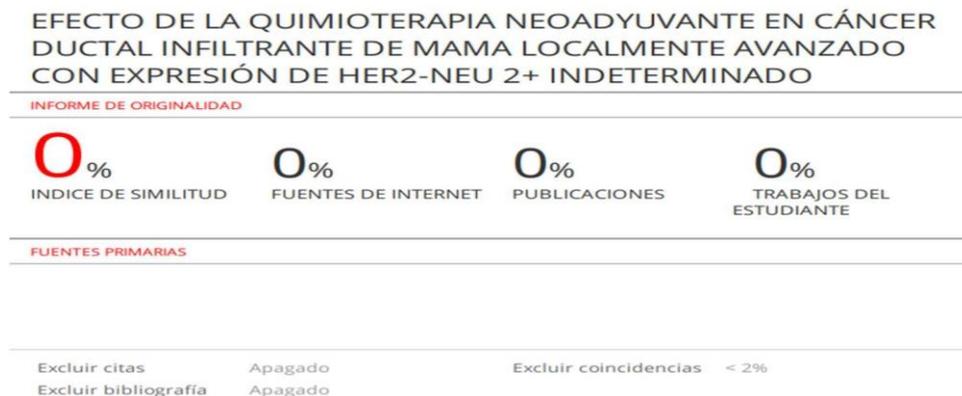
Guayaquil, 29 de enero de 2024.

CERTIFICADO.

El suscrito Dr. Felipe Xavier Campoverde Merchán, médico especialista en oncohematología del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo – Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil, tutor del proyecto de investigación realizado por Villa Cárdenas Esteban Homero, CI 0102917705, residente del posgrado de Oncohematología desarrollado en el Hospital Dr. Juan Tanca Marengo – Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil, **certifica:**

La veracidad en el reporte antiplagio en la plataforma Turnitin del proyecto de investigación titulado: **“EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON EXPRESIÓN DE HER2-NEU 2+ INDETERMINADO”**, presentando un 0 % de similitud.

Resultado del Análisis – Turnitin.



Firmado electrónicamente por:
FELIPE XAVIER CAMPOVERDE
MERCHAN

Dr. Felipe Xavier Campoverde Merchán.
CC 0102903630
Oncohematólogo.
Hospital Dr. Juan Tanca Marengo.
Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil.

Anexo 3. Registro SENESCYT



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia y Tecnología



<i>REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGIA</i>		
<i>FICHA DE REGISTRO DE TESIS</i>		
TÍTULO Y SUBTÍTULO: “EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON EXPRESIÓN DE HER2-NEU 2+ INDETERMINADO”		
AUTOR: Dr. Esteban Homero Villa Cárdenas	TUTOR: Md. Felipe Xavier Campoverde Merchan	
	REVISOR: Dra. Ada María Hernández González	
INSTITUCIÓN: UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL	FACULTAD: CIENCIAS MÉDICAS	
ESPECIALIDAD: Oncohematología.		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	No. DE PÁGS: 104	
ÁREAS TEMÁTICAS: medicina, oncología		
PALABRAS CLAVE: cáncer de mama, neoadyuvancia, respuesta al tratamiento, HER2neu indeterminado.		
<p>RESUMEN: ANTECEDENTES: A nivel de salud pública mundial y particularmente en Ecuador, el cáncer de mama (BC) es la primera causa de morbilidad en mujeres. El carcinoma ductal infiltrante (CDI) es el que con más frecuencia se diagnostica y, si es un estadio localmente avanzado, se usa quimioterapia neoadyuvante para reducir la carga tumoral y poder ser intervenido quirúrgicamente con intención curativa. OBJETIVO: Determinar el efecto de la quimioterapia neoadyuvante en el CDI de mama con expresión indeterminada de HER2neu en pacientes atendidas en el Instituto Oncológico Nacional (ION) Dr. Juan Tanca Marengo – SOLCA. METODOLOGÍA: Se realizó un estudio de corte transversal, de único centro, de tipo casos y controles en una muestra de 112 pacientes atendidas en el lapso entre el 01 de enero de 2015 a 31 de diciembre de 2019 que recibieron quimioterapia neoadyuvante con cirugía posterior. Los resultados se exponen en gráficos y tablas, con análisis de significación estadística según el caso. RESULTADOS: el promedio de edad fue de 50,4 años \pm11.36; 75 % de pacientes fueron postmenopáusicas. El HER2neu indeterminado fue del 11.9 % de total de pacientes atendidas y estuvo asociado con la presencia de receptores hormonales (OR: 2.21, IC 95 %: 1.01 – 4.84, $p=0.014$). No presento asociación la expresión de HER2neu con respuesta completa (OR: 0.90, IC 95 %: 0.36 – 2.22, $p=0.83$), parcial (OR: 1.03, IC 95 %: 0.44 – 2.38, $p=0.94$) o quimio resistencia (OR: 1.05, IC 95 %: 0.46 – 2.36, $p=0.90$). Tampoco se encontró asociación cuando se analizó si esta respuesta estuvo influenciada por la expresión de receptores hormonales. CONCLUSIÓN: No existe correlación entre la expresión indeterminada de HER2neu y la respuesta patológica completa, parcial o quimio resistencia tras la neoadyuvancia en pacientes sometidas a mastectomía radical o cirugía conservadora de mama.</p>		
No. DE REGISTRO (en base de datos):	No. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR:	Teléfono: 0992280772	E-mail: estevillac@gmail.com
CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:	Nombre: GESTORIA GENERAL DE POSGRADO	
	Teléfono: 2288086	
	E-mail: postgrado-fcm@ug.edu.ec	

: Av. Whymper E7-37 y Alpallana, edificio Delfos, teléfonos (593-2) 2505660/1; y en la Av. 9 de octubre 624 y Carrión, edificio Promete, teléfonos 2569898/9. Fax: (593 2) 2509054