

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
SEGÚN LOS RECEPTORES EXPRESADOS”**

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Faduah Emmanuel Salazar Letona
Gabriel Antonio Ríos Rodríguez
Juan Daniel Del Cid Fratti**

Médico y Cirujano

Guatemala, mayo de 2014

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Los estudiantes:

- | | |
|-----------------------------------|-----------|
| 1. Faduah Emmanuel Salazar Letona | 200817443 |
| 2. Gabriel Antonio Ríos Rodríguez | 200717737 |
| 3. Juan Daniel Del Cid Fratti | 200810005 |


han cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**"SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
SEGÚN LOS RECEPTORES EXPRESADOS"**

Trabajo revisado por la Licda. Olga Isabel Fratti Luttmann y como tutor el Dr. Hugo Raúl Castro Salguero, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, diez y nueve de mayo del dos mil catorce.


DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO





El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que los estudiantes:

1. Paduah Emmanuel Salazar Letona 200817443
2. Gabriel Antonio Ríos Rodríguez 200717737
3. Juan Daniel Del Cid Fratti 200810005

han presentado el trabajo de graduación titulado:

**"SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
SEGÚN LOS RECEPTORES EXPRESADOS"**

El cual ha sido revisado y corregido por el Dr. José Miguel Lázaro Guevara y, al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se le autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, doce de mayo del dos mil catorce.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. José Miguel Lázaro Guevara
Profesor Supervisor



Vo.Bo.
Dr. Edgar de León Barillas
Coordinador

Guatemala, 19 de mayo del 2014

Doctor
Edgar Rodolfo de León Barillas
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. de León:

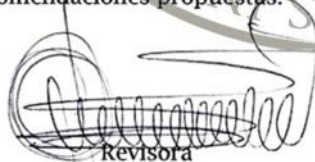
Le informo que los estudiantes abajo firmantes:

1. Faduah Emmanuel Salazar Letona
2. Gabriel Antonio Rios Rodriguez
3. Juan Daniel Del Cid Fratti


Presentaron el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

"SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
SEGUN LOS RECEPTORES EXPRESADOS"

Del cual como revisora y tutor nos responsabilizamos por la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.


Revisora
Licda. Olga Isabel Fratti Luttmann
firma y sello
Reg. de personal 41186

Isabel Fratti de Del Cid
Química farmacéutica
Química bióloga
Col. 510


Tutor
Dr. Hugo Raúl Castro Salguero
firma y sello

Dr. Hugo Raúl Castro Salguero
Médico ASISTENTE DE ONCOLOGIA MEDICA
CONSULTA EXTERNA IGSS
COL. 1511

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

LOGRO QUE DEDICO:

AL SER SUPERIOR que me permitió llegar hasta este primer escalón mi meta.

A LAS PERSONAS QUE ME AYUDARON, en los momentos en que necesite de una mano amiga. Tratare de estar siempre a la altura de la ayuda que me fue dada.

AL IGUAL QUE A QUIENES NO ME AYUDARON, por permitirme crecer como persona independiente y recordarme lo que no debo hacer y como no debo ser en mi vida.

FADUAH EMMANUEL SALAZAR LETONA

LOGRO QUE DEDICO:

A DIOS, por ponerme en este camino.

A MI MADRE, por enseñarme que en la vida nada es imposible, gracias por ser como eres.

A MI HERMANO, por su apoyo incondicional y compañía.

A MIS ABUELOS, por ser el mejor ejemplo de vida a seguir.

A MI FAMILIA Y AMIGOS, por su compañía, apoyo y ánimos para seguir adelante.

GABRIEL ANTONIO RÍOS RODRÍGUEZ

LOGRO QUE DEDICO:

A DIOS, por darme sabiduría y salud a lo largo de toda mi vida.

A MIS PADRES, que me han apoyado en todo lo que he necesitado a lo largo de toda mi vida y de ellos nunca he tenido un no como respuesta. Por ser un gran ejemplo a seguir.

A MIS HERMANOS, por brindarme apoyo incondicional y darme ánimos en todo momento.

A MIS AMIGOS, por acompañarme a lo largo del camino y hacer que esta travesía de mi vida fuera más alegre.

A LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, por darme los medios necesarios y poner a disposición a excelentes maestros para mi formación médica de alto nivel.

JUAN DANIEL DEL CID FRATTI

RESUMEN

OBJETIVO: Describir la sobrevida libre de enfermedad en pacientes femeninos con cáncer de mama en estadio temprano (etapa I a etapa IIIa) según la presencia o no de receptores hormonales o HER2/neu atendidos en el área de oncología médica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social del año 2009 al 2013. **METODOLOGÍA:** Se estudió una muestra de pacientes de 231 con cáncer de mama en estadio temprano (89 del hospital general de enfermedades, 72 del hospital de consulta externa y 70 del hospital de Ginecobstetricia), de estos pacientes se dividieron en 4 grupos: Receptor hormonales positivos más receptor HER2/neu positivo (grupo1), Receptor hormonales positivos más receptor HER2/neu negativo (grupo2), Receptor hormonales negativos más receptor HER2/neu positivo (grupo3) y receptor hormonales negativo más receptor HER2/neu negativo (grupo4). Luego se determinó la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad en 5 años para cada grupo con el instrumento estadístico SPSS ® creando 4 curvas de Kaplan-Meier. **RESULTADOS:** La probabilidad de sobrevida libre de enfermedad en 5 años para el grupo de receptor hormonales positivos más receptor HER2/neu negativo es de 92.6%, receptor hormonales positivos más receptor HER2/neu positivo 92.4%, receptor hormonales negativo más receptor HER2/neu positivo 78.4% y para el grupo de receptor hormonales Negativo más receptor HER2/neu Negativo de 70.5%. **CONCLUSIONES:** Las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano que presentan el receptor hormonal positivo tienen mayor probabilidad de sobrevida libre de enfermedad a los 5 años que las que no presentan este positivo.

PALABRAS CLAVE: Terapia dirigida cáncer de mama, sobrevida libre de enfermedad cáncer mama, análisis de supervivencia cáncer mama, sobreexpresión HER2/neu, receptores progesterona, receptores estrógeno.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
2.1. Objetivo general	3
2.2. Objetivos específicos:	3
3. MARCO TEÓRICO	5
3.1. Contexto cáncer de mama	5
3.2. Epidemiología en América	7
3.3. Sobrevida o supervivencia	7
3.4. Características biológicas del cáncer	11
3.5. Generalidades cáncer de mama	12
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS	23
4.1. Tipo y diseño de la investigación:	23
4.2. Unidad de análisis:	23
4.3 Población y muestra	23
4.4. Selección de los sujetos a estudio:	24
4.5. Enfoque y diseño de la investigación	25
4.6. Limitaciones:	25
4.7. Definición y operacionalización de variables.	26
4.8. Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos:	27
4.9. Procesamiento de datos:	29
4.10 Límites de la investigación	35
4.11. Aspectos éticos de la investigación	35
5. RESULTADOS	37
5.1. Fase de depuración:	37
5.2. Fase de recolección de datos	37
5.3. Fase de producción de base de datos	37
5.4. Fase de graficación y análisis	38
6. DISCUSIÓN	41

7. CONCLUSIONES.....	43
8. RECOMENDACIONES.....	45
9. APORTES.....	47
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
11. ANEXOS	53
11.1 Anexo 1 (Instrumento de recolección de datos).....	53
11.2 Anexo 2 (Tabla de Supervivencia).....	54
11.3 Anexo 3 (Cartas de autorización de investigación Instituto Guatemalteco de Seguridad Social).....	61
11.4 Anexo 4 (Licencia IBM SPSS statistics grad-pack 21.0™).....	67

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el segundo cáncer de mayor frecuencia a nivel mundial, con aproximadamente 1 millón de casos por año, con una proporción mujer/ hombre de 150:1. En Guatemala el Cáncer de mama es el segundo más frecuente (superado únicamente por cáncer de cérvix); y la tercera causa de muerte debido a cáncer (luego de cáncer de origen desconocido y cáncer de cérvix) (1, 2).

Es importante determinar la presencia de determinados receptores presentes en el tejido neoplásico. Entre éstos los más comunes e importantes son los receptores hormonas y el receptor HER2/neu; ya que al conocer la presencia o ausencia de los mismos, se puede dar una terapia más dirigida al paciente logrando mejores resultados. En Guatemala no existen estudios en cáncer de mama en estadio temprano que evalúen la probabilidad de sobrevida en un periodo de tiempo según los receptores presentes en el tejido neoplásico; siendo éstos datos de gran importancia ya que el expresar el receptor hormonal es un factor pronóstico positivo de mejor sobrevida libre de enfermedad y el expresar el receptor HER2/neu es un factor predictivo positivo al tratamiento.

Se realizó una revisión sistemática de 231 historias clínicas en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, las cuales se dividieron en cuatro grupos: grupo 1 los que expresan receptores hormonales positivos más receptor HER2/neu positivo, grupo 2 los que expresan receptores hormonales positivos más receptor HER2/neu negativo, Grupo 3 los que expresan receptores hormonales negativos más receptor HER2/neu positivo y grupo 4 los que expresan receptores hormonales negativo más receptor HER2/neu negativo. Para evaluar la expresión de los receptores se utiliza el método de inmunohistoquímico, tomando como positivos aquellos que son reportados por el patólogo con más de dos cruces.

Con los datos obtenidos, se calculó la probabilidad acumulada de sobrevida libre de enfermedad (el periodo libre de enfermedad abarca desde el diagnóstico hasta que ocurre el evento a estudio la recurrencia, metástasis y muerte relacionada al cáncer de mama) en 5 años con el método estadístico SPSS® formando una curva de Kaplan-Meier para cada grupo. En este estudio se describe como se ve afectada la sobrevida libre de enfermedad en relación a la expresión o no de los receptores hormonales y HER2/neu.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Describir el tiempo de sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama en estadio temprano, atendidos durante el periodo del año 2009 al año 2013 en el área de oncología del Hospital general de enfermedad común, Hospital de Ginecobstetricia y Hospital de Consulta Externa La Autonomía según la expresión de receptores hormonales y/o HER2/neu.

2.2. Objetivos específicos:

2.2.1 Estimar indicadores de sobrevida pronóstico en pacientes con cáncer de mama estadio temprano según los receptores hormonales y el receptor HER2/neu.

2.2.2. Determinar qué grupo de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano presentó menor tiempo de sobrevida según los receptores hormonales y el receptor HER2/neu.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Contexto cáncer de mama

El cáncer de mama es un tumor maligno originado en los conductos y lobulillos, formado por células anormales que pierden la capacidad de morir y se reproducen permanentemente. Es una enfermedad sistémica, clínicamente oculta desde el inicio, las pacientes en etapa temprana tienen una carga tumoral baja y mejor pronóstico. Siendo el diagnóstico y tratamiento precoz las estrategias básicas en el manejo de esta patología, la cual se presenta en una proporción hombre: mujeres de 1 a 150. (1)(2)(3).

3.1.1. Mundial

El cáncer de mama es más frecuente en mujeres, con estimado de 1.38 millones de casos en el 2008 (23% de todos los cánceres) y ocupa el segundo puesto de todos los cánceres. Es común en países desarrollados y en vías de desarrollo. Las incidencias varían desde 19.3 por 100 000 mujeres en África Oriental hasta 89.7 casos por 100 000 mujeres en Europa occidental. En regiones desarrolladas las tasas se hallan arriba de 80 por 100 000 mujeres (excepto Japón) y en países en vías de desarrollo se calcula menos de 40 casos por 100 000 mujeres.

El rango de mortalidad es menor de 6 a 19 casos por 100 000 mujeres ya que en países de alta incidencia (desarrollados) hay mejor supervivencia al contarse con métodos de diagnóstico precoz y varias opciones terapéuticas. El cáncer de mama ocupa el quinto puesto en mortalidad por cáncer, siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres en países desarrollados y en vías de desarrollo. Es el cáncer más común en mujeres a nivel mundial, constituyendo el 16% de todos los cánceres femeninos. Se estimó que en el 2004 fallecieron 519 000 mujeres a nivel mundial. Se pensaba como una enfermedad de países desarrollados, pero el 69% de la mortalidad ocurre en países en vías de desarrollo. (1)

Figura 1. Incidencia estimada de cáncer de mama mundialmente, 2008



Fuente: GLOBOCAN, 2008

Las tasas de incidencia varían mucho, siendo de 994 por 100 000 habitantes en Estados Unidos. Las tasas de incidencia en Europa del este, Sur América, África del sur y el oeste asiático son moderados pero en aumento. Las tasas de supervivencia del cáncer de mama varían en todo el mundo siendo mayores del 80% en Estados Unidos, Suecia y Japón, 60% en países con ingresos medios y hasta llegar a cifras menores del 40% en países de ingresos bajos. Estas tasas de supervivencia baja se explican debido a que estos países carecen de programas de detección precoz adecuados, lo que hace que el número de mujeres que acuden al médico con la enfermedad avanzada sea alto. Añadido a la falta de servicios adecuados para el diagnóstico y tratamiento. (1)(2)(3)

Figura 2. Mortalidad Mundial estimada del Cáncer de mama, 2008



Fuente: GLOBOCAN, 2008

3.2. Epidemiología en América.

Se calcula que en América Latina y el Caribe mueren 300 000 mujeres por esta enfermedad al año, con un aproximado de 83 muertes por día y 3 por cada hora (OPS). De todos los casos registrados en el mundo (en 1997) el 43% se dieron en países en vías de desarrollo. De América el país que tiene más incidencia es Estados Unidos, 93.9 casos por 100 000 mujeres, con mediana incidencia Canadá, Puerto Rico y Argentina y con baja incidencia Ecuador, Perú y Costa Rica. La Mortalidad más alta se encuentra en Uruguay, Trinidad y Tobago, Canadá, Argentina y Estados Unidos.(1)(2)(3)

3.2.1. Nacional:

En Guatemala según el registro hospitalario del INCAN (Instituto Nacional de Cancerología), en el año 2011 se detectaron 3 210 casos nuevos de cánceres, de estos el 12.9% (415 casos) corresponden a cáncer de mama, siendo ésta la segunda localización más frecuente. De estos casos el 99.27% corresponden al género femenino. Según el registro de mortalidad del INCAN del 2011 fallecieron ese año 134 pacientes y 91 de éstos (66.9%) correspondieron al género femenino. De éstos 8 (5.9%) fallecieron por causas secundarias a cáncer de mama, constituyendo la tercera causa de muerte por cáncer que reporta en dicho instituto. (2)(3)

3.3. Sobrevida o supervivencia

Es muy común que en oncología, se decida que la variable a estudiar sea lapso temporal en que tarda un evento en ocurrir, sea éste beneficioso (curación, alta hospitalaria) o perjudicial (muerte, efecto adverso, recaída) o incluso indiferente (cambio de tratamiento). Las técnicas estadísticas empleadas para analizar estos datos se conocen en medicina como análisis de sobrevida o supervivencia y están diseñadas principalmente para estudiar el transcurso temporal hasta fallecer el paciente. Definiéndose la supervivencia con mayor relevancia oncología como:(4)

- **Sobrevida Libre de Enfermedad:** Tiempo que transcurre desde el momento del diagnóstico hasta la recurrencia. Puede ser útil para describir al individuo o al grupo de personas que participan en un estudio y conocer la posibilidad que presentan los mismos de permanecer de esta forma hasta la presencia de una recaída. (5)

3.3.1. Tasas de supervivencia del cáncer de seno según la etapa

Se suele utilizar la tasa de supervivencia como herramienta estándar para exponer el pronóstico de un paciente. La tasa observada a 5 años se realiza en base a los pacientes que vivieron un mínimo de 5 años después del diagnóstico de cáncer. Viviendo muchos de estos más de 5 años después de su diagnóstico.

La supervivencia relativa compara la observada con lo que se espera para las personas sin cáncer. Ayudando a corregir aquellas cifras de muertes por causas diferentes al cáncer y permitiendo describir de forma más precisa el efecto del cáncer sobre la supervivencia.(7)

Para obtener tasas de supervivencia a 5 años, se analizan a personas tratadas al menos 5 años atrás. Basándose dichas tasas en la frecuencia de resultados anteriores de un buen número de personas con la enfermedad, pero no pueden predecir lo que sucederá en casos particulares. Esto es a causa de que muchos factores pueden afectar la evolución de la enfermedad en una persona. Existiendo datos conocidos que afectan la progresión de la patología como las características reproductivas, obesidad, estatus socioeconómico, genética, presencia de receptores hormonales, entre otros. (8)

Estadísticamente las tasas de supervivencia no se dividen en las diversas sub-etapas, como IA y IB. Ya que se considera que se acercan a las tasas de las etapas generales. Por ello se cree que según las probabilidades la tasa de supervivencia IA es ligeramente mayor a la de la etapa I, mientras que la IB se espera que sea menor.(7)

Las tasas promedio utilizadas a nivel internacional son producto del Centro de Datos del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos. Basándose en el sistema AJCC (American Joint Committee on Cancer), donde la clasificación se realiza por etapas, sin considerar las sub-etapas reconocidas al momento. Pero tomándose en cuenta como punto de corte la

supervivencia global media promedio del cáncer de mama a nivel internacional la cual es del 82.8%. (9)

Tabla 1

Tasa de Supervivencia relativa a 5 años, según etapa (9)

Etapa	Tasa de Supervivencia relativa 5 años
0	100%
I	100%
II	93%
III	72%
IV	22%

Fuente: American Cancer Society, Breast Cancer Survival Rate by Stage, 2013

3.3.2. Supervivencia calculada por Kaplan Meier

El método conocido como Kaplan-Meier se basa en el hecho de que para la supervivencia de un año debe sobrevivirse todos los días de este. Calculando entonces para cada día la proporción de sucesos observados ese día.(4)(10)

Utilizando el concepto decimos que para vivir 31 días hay que vivir 30 días y luego un día más. En estadística esto debe calcularse multiplicando todas las probabilidades donde la tasa de supervivencia en un día específico es calculada como el cociente del enfermo y los pacientes aún vivos para ese día, o aquellos que no presentan el suceso en su defecto, dividido entre aquellos pacientes vivos para el día anterior.

Para cada instante la supervivencia se calcula como aquella supervivencia del instante previo por la tasa de supervivencia en el instante evaluado. Como denominador se usa el número de sujetos a estudio, “r”, dentro del instante previo que se exponen al riesgo, y como numerador el valor donde se restan a los pacientes, “m”, que han presentado el evento en dicho instante. (4)(6)(10).

Con el tiempo se retiran del estudio aquellos sujetos que presentan el evento y aquellos cuya observación finaliza por otras causas, “Incompletos o Censurados”.(4)(6)

De los valores utilizados para la curva es importante recordar que solo hay que calcularlos para los momentos en que se produce un suceso, ya que en el resto numerador y denominador coinciden valiendo 1 y la supervivencia no cambia. Si hay observaciones incompletas (censuradas) hacen que vaya cambiando el número, si sólo hay observaciones incompletas y no sucesos, la curva no se altera tomando “m”=0, aun cuando “r” ha cambiado, siendo un cambio que se tomara en cuenta dentro del instante siguiente que se observe un suceso al haber menos pacientes expuestos. Pero se finaliza con un cálculo de tasa de supervivencia “P” para cada instante individual como estimación del producto, pero siendo bastante preciso.(4)(10)

A pesar de que la curva de supervivencia es mucho más fiable que las tasas individuales, se pueden producir en ésta grandes saltos o grandes zonas planas, difíciles de explicar, si la muestra se ha vuelto pequeña. (4)(6)(10)

Tabla 2
Ejemplos de datos numéricos de una curva de supervivencia (4)

Tiempo	Supervivencia	Err.est.S.	Nº Sucesos	Expuestos
10	0,9836	0,0163	1	61
25	0,9660	0,0236	1	56
29	0,9482	0,0292	1	54
39	0,9299	0,0338	1	52
46	0,9113	0,0379	1	50
47	0,8927	0,0415	1	49
50	0,8547	0,0476	2	47
51	0,8167	0,0525	2	45

Fuente: Análisis de Supervivencia, Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión, Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial [1](#)

La curva obtenida se realiza con datos reales, dentro de intervalos de tiempo largos sin presencia del evento. Siendo esto una característica común de las curvas de supervivencia obtenidas con muestras pequeñas. Debe destacarse que las conclusiones obtenidas a partir de diferentes puntos de estas curvas no son fiables, en especial dentro de sus extremos donde se presentan las estimaciones con menor precisión. Siendo necesario interpretarla de una forma general. (4)(6)

3.4. Características biológicas del cáncer

Las características del cáncer se han descrito en muchas publicaciones, en enero del 2000 se publica el artículo llamado “The hallmark of cáncer” describiendo las características que diferencian a una célula cancerígena. Los autores creen que la complejidad del cáncer puede ser reducido a un pequeño número de principios subyacentes descritos a continuación.

Las células cancerígenas comparten rasgos comunes que gobiernan la transformación de células normales a células cancerosas o malignas. Esas características son.(12)

- Las células cancerosas estimulan su propio crecimiento
- Son resistentes a señales inhibitorias que de otro modo podrían detener su crecimiento.
- Son resistentes a su propia muerte celular programada llamada apoptosis.
- Tienen capacidad de angiogénesis.
- Su multiplicación no tiene límite.
- Tienen capacidad de metástasis.

Actualmente en el año 2011 Weinberg y Hanahan propusieron 4 nuevas características.(13)

- Las vías metabólicas anormales
- Capacidad de evadir el sistema inmune
- Anomalías cromosómicas y de ADN inestable
- La inflamación.

La célula cancerosa tiene defectos en los mecanismos de control que regulan la frecuencia que esta se divide y los sistemas de retroalimentación que regulan estos mecanismos de control.(12)(13)

3.5. Generalidades cáncer de mama

3.5.1 Exploración física

Los tumores de la mama, se han descrito en la literatura, como asintomáticos y descubiertos mediante exploración física o mamografía. Los cambios menstruales pueden ocultar una lesión subyacente, volviendo difícil la exploración. La exploración física se hace mediante el método de inspección la cual se inicia con la paciente sentada y brazos al lado del cuerpo haciendo la comparación en simetría y contorno. La palpación debe hacerse en círculos concéntricos, desde el pezón aumentando de tamaño hasta que se cubra toda la glándula mamaria, la mama péndula puede mejorar la exploración(14).

3.5.2. Imagenología de la mama

Los estudios más importantes de imagen de la mama son el ultrasonido mamario y la mamografía. La primera mamográfica se logro a partir del año 1949 (15). A partir del cual la mamografía se utiliza para estudio diagnostico con una sensibilidad de 60% a 90% según la edad el paciente, tamaño y localización del tumor (16). El ultrasonido mamario es de utilidad para identificar canceres no calcificados en el tejido mamario denso de mujeres pre menopáusicas.(14) en caso de mujeres embarazadas y menores de 30 años la ecografía es la primera línea diagnostica de imagen así mismo se utiliza como guía para biopsias y otras intervenciones (14)(17).

El uso de resonancia magnética con agentes de contraste ha aumentado teniendo alta sensibilidad para detección de cáncer de mama. (18) su uso está establecido para ciertas situaciones. Como la evaluación del implante de silicona mamario, diagnóstico de cáncer de mama primario oculto, determinación de la extensión de la enfermedad, determinación de la respuesta a tratamiento, recurrencias, clarificación de hallazgos clínicos o mamográficos no concluyentes y como método de detección en pacientes de alto riesgo. (19)

3.5.3 Biopsia mamaria

El diagnóstico de cáncer mamario depende, finalmente, del examen de tejido resecado mediante biopsia. Cerca de 30% de las lesiones sospechosas resultan ser benignas en la biopsia, y 15% de las que se creen benignas resultan malignas. Las tumoraciones dominantes, lo mismo que las lesiones mamográficas no palpables y sospechosas, deben someterse a biopsia. No deberá vigilarse una tumoración mamaria sin efectuar diagnóstico histológico de la misma, salvo quizás en mujeres pre menopáusicas con una tumoración no sospechosa que se cree de enfermedad fibroquística. Sin embargo, la lesión aparentemente fibroquística que no resuelve por completo debe someterse a biopsia. Se supondrá que es maligna cualquier tumoración en una mujer post menopáusica que no esté tomando tratamiento de reposición con estrógenos.(14)

3.5.3.1. Biopsia con aguja

La biopsia se efectúa mediante aspiración de células tumorales (citología por aspiración con aguja fina) o al obtener un centro de tejido con una aguja de Vim-Silverman, o semejante. La biopsia con aguja grande (biopsia central o nuclear) retira un centro de tejido gracias al filo de la gran aguja.(20)(21)

3.5.3.2. Manejo de la muestra

Luego de la remoción de la masa se debe fijar con formol al 10% con un volumen 10 veces mayor al volumen del espécimen se debe fijar en menos de 6 horas, no deben pasar 48 horas esto es importante para que no haya destrucción de los antígenos ni cariólisis y obtener resultados de inmunohistoquímicas confiables. Es importante saber que la fijación excesiva de formol ocasiona cambios en la configuración de las proteínas y lleva a enmascarar los sitios antigénicos y puede ocasionar falsos negativos (20)(21)

3.5.4 Inmohistoquímica

Las tinciones han facilitado la observación microscópica, iniciando con la hematoxilina eosina en el siglo XIX. La inmunohistoquímica inicio con anticuerpos fluorescentes sobre tejido fresco. Mientras los métodos inmunoenzimáticos que amplifican la señal del cromógeno favorecieron el uso de fijaciones en formol o parafina. Llegando hoy en día a utilizarse polímeros sintéticos. Este método permite un diagnóstico adecuado de patologías neoplásicas. Puede realizarse inmunohistoquímicas en biopsias y autopsias, fijadas en formol que se incluyen en parafina, al igual que material citológico. (22, 24,25)

Este examen se puede realizar en secciones delgadas con formalina, parafina y en tejidos congelados, se cortan secciones de 4 a 5 micrones y se coloca en un portaobjetos cubierto de proteína este se calienta para exponer los epitopos del receptor luego se agregan los anticuerpos anti receptor para que se unan al epitope. Luego se añade un segundo anticuerpo que reconoce la región Fc del primer anticuerpo este está unido a una enzima capaz de convertir substratos en moléculas con color, luego se agrega colorante para contrastar y se mide semi cuantitativamente con staining nuclear. Las ventajas de este método es que es fácil de realizar y no se necesita métodos especializados. Se evalúa el porcentaje de células cancerosas en la mama que presenta receptores y también se evalúa la intensidad de la tinción, esta va de leve, moderada y fuerte (una cruz, dos cruces o tres cruces). Se deben reportar los siguientes datos, el porcentaje de células tumorales positivas, y la interpretación si es positivo o negativo. (20) (21)

3.5.4. Clasificación molecular del cáncer de mama

Por medio de los micro arreglos de cDNA se ha subdividido de forma más certera el cáncer de mama, permitiendo un mejor manejo terapéutico del mismo. Siendo los primeros en incursionar dentro de este ámbito Perou y Sorlie, quienes basados en micro arreglos identificaron cuatro subtipos de cáncer mamario; Luminal, Similar a basal, Similar a normal y HER2. Basado en la identificación de genes y agrupación jerárquica de los mismos. Creando subdivisiones con un comportamiento clínico y sensibilidad terapéutica similar. Pero a pesar de esto se han mostrado diferencias dentro de los mismos, que aun se

encuentran en estudio para la producción de terapias para los oncogenes específicos de cada uno. (22)(23)

En el 2002 se propuso una clasificación de dichos grupos moleculares basadas en las posibilidades de tratamiento quimioterapéutico que podía darse a los pacientes, modificada en 2003, que se basa en la presencia o ausencia de receptores estrogénicos, pues su ausencia se asocia a tumores agresivos con mala respuesta terapéutica. (Tabla #4). (22).

Tabla 3
Clasificación de Quimioterapéutica del Cáncer de mama, según la expresión de receptores estrogénicos (22)

Receptor Estrógeno Positivo	Luminal A Luminal B
Receptor Estrógeno Negativo	Basal HER2/ neu Normal Like

Fuente: Clasificación Molecular del Cáncer de mama, Cuaderno de Cirugía, Valdivia 2011

3.6. Receptores hormonales en cáncer de mama (Estrógeno-Progesterona)

La importancia de los receptores en el cáncer de mama fue reconocida hace 40 años, cuando se observó la acumulación de estrógeno marcados radioactivamente en órganos diana en animales y humanos. Con estos hallazgos se crea el concepto de receptor de estrógeno. Posteriormente ha quedado claro que el cáncer de mama depende de los niveles de estrógeno y/o progesterona para su crecimiento y esto está mediado por receptores de dichas hormonas, sobre expresados en neoplasias malignas.

3.6.1. Receptores de estrógeno

Pertenecen a la súper familia de receptores nucleares. Se localizan en el citosol de las células diana y operan con dominios dependientes de ligandos. La unión de la hormona liposoluble al dominio-ligando, expone el ligando al ADN del receptor, con la

migración posterior al núcleo de elementos de respuesta en los genes responsables de la acción fisiológica de la misma. Los siguientes pasos son la transcripción de RNA mensajero y RNA ribosomal, junto a la síntesis de proteínas nuevas. (22)(26)(25)

Aproximadamente del 30 a 40% de pacientes con nuevo diagnóstico de enfermedad metastásica presentan respuesta a la terapia endocrina, mostrando un periodo significativo de estabilidad. Aunque la respuesta a la quimioterapia de primera línea es mejor y más duradera (50-60% responden) la toxicidad relacionada al tratamiento es mayor. No todos los pacientes se benefician de la terapia endocrina, tal es el caso de pacientes con ambos receptores negativos, en éstos se recomienda la quimioterapia. (22)(26)

Actualmente, debido a su valor predictivo la medición de los receptores hormonales es parte rutinaria al evaluar a los pacientes con cáncer de mama. (22)(25)

3.6.2. Receptor de progesterona:

La contribución independiente de este no ha sido del todo clara. Se ha observado que este gen es estrógeno dependiente, lo que ha llevado a sugerir que la expresión del receptor de progesterona demuestra que la vía del estrógeno-receptor-respuesta está intacta y se sugiere que los pacientes con receptor de progesterona positivo responderán a la terapia endocrina. El valor predictivo del receptor de estrógeno es mayor que el de progesterona. (22)(24)

La presencia de receptor de progesterona positivo puede ayudar a escoger quien se beneficiará de la terapia endocrina. Las Guías de la asociación americana de oncología clínica y el colegio americano de patólogos recomiendan realizar análisis de ambos receptores hormonales en todos los cánceres de mama invasivos para poder escoger a los pacientes para la terapia endocrina. (22)(24)(26)(27)

3.6.3. Valor pronóstico de la expresión de receptores hormonales:

Los pacientes con cáncer de mama estadio I con receptor de estrógeno positivo que no reciben quimioterapia después de cirugía tienen un 5 al 10% menor de recurrencia a los cinco años que aquellos pacientes con receptores de estrógeno negativo. La expresión de los receptores hormonales ha tenido una buena relación con otros factores pronósticos como marcadores de crecimiento pero no con el potencial metastásico. Los tumores con receptores de estrógeno positivo están mejor diferenciados, presentan menos fracción de mitosis y son diploides, asociados a menos mutaciones, deleciones o ampliaciones de genes relacionados con cáncer de mama. La presencia de estos receptores, se asocian a sitios específicos de diseminación metastásica: los tumores con receptor de estrógeno positivo tienden a desarrollar metástasis a hueso, tejido blando o tracto genital, en cambio los tumores con receptores de estrógeno negativo tienden a desarrollar metástasis a cerebro e hígado, sitios que se asocian con menor sobrevida. Actualmente se considera que la presencia de receptores progesterona positivo, a pesar de presentar estrógeno negativo, es signo de buen pronóstico ya que se toma en cuenta que los receptores estrogénicos están presentes pero se produjo un falso negativo.(22)(24)(26).

3.6.4. Tumores con receptor hormonales positivos

Comprende los tumores luminales, cuyo patrón inmunofenotípico es similar al luminal de la glándula mamaria. Característicamente pueden presentar citoqueratinas luminales, receptores estrógeno y genes asociados a activación tipo L1 y CCND1. En su mayoría son de menor grado histológico y menos del 20% pueden presentar mutación p53. Existen varios subtipos, pero en algún momento se ha considerado con frecuencia un tipo A y B, siendo el primero el más frecuente con alta expresión de genes relacionados a receptores hormonales, al igual que baja expresión de genes para proliferación celular. Mientras el tipo B, presenta niveles menores de receptores estrógenos y genes de alta proliferación. Incluyéndose en estos momentos un subtipo

Luminal HER2/neu, con expresión característica de C9 Y C10. Luego de varios estudios se ha evidenciado que los tipos A y B son de buen pronóstico, siendo el B de peor pronóstico comparado con el A, al expresar menos receptores estrogénicos. Pero siendo ambos tratados con hormonoterapia. Creando Cheang y colaboradores una clasificación respecto al índice de proliferación de los mismos. (22)(24)(28).

Tabla 4
Clasificación de los tumores de mama con receptor Hormonales positivo, de Cheang y col. (22)

Subtipo	Receptor de estrógeno	Receptor de progesterona	Receptor HER2/neu
Luminal A	+	+ o -	-
Luminal B	+	+	+

Fuente: Clasificación Molecular del Cáncer de mama, Cuaderno de Cirugía, Valdivia 2011

3.6.5. Tumores receptor hormonales negativos

Se dividen en subtipo basal y subtipo con sobre expresión de HER2/neu, tratándose a continuación.(22)

3.6.5.1. Subtipo basal

Conocido como basal o mioepitelial por las características inmunohistoquímicas, al expresar citoqueratinas de alto peso molecular en sus células mioepiteliales, correspondiendo entre el 2 al 18% de los cánceres mamarios totales. En estos momentos se reconoce como Triple Negativo, al presentar RE negativos, RP negativos y HER2/neu negativos. Este subgrupo expresa genes asociados a células mioepiteliales como CK5, CK17, c-kit (tirosina quinasa de epitelio mamario), factores de crecimiento de hepatocito e insulina, calponina1, caveolina y laminina. Mostrando clínicamente un comportamiento agresivo, sobrevida total y libre de enfermedad baja, debido a terapias endocrinas y con trastuzumab ineficaces en este grupo. (28)(29)

Además se han encontrado alteraciones de genes reparadores de DNA, como el promotor BRCA1, que se encuentra metilado, ocasionando silenciamiento de la expresión génica, al igual que inactivación de su transcripción. Siendo evidentes en el 80% de los casos. Desarrollándose mayormente en mujeres afroamericanas y pre menopáusicas. Sin presencia clara de una utilidad global de las terapias conocidas.(29)

En este momento se están estudiando dos grupos, el Fenotipo triple negativo y el Fenotipo basal triple negativo, EGFR +, y/o CK5/6+. Beneficiados por ciertas terapias recientes aquellos EGFR+, como los inhibidores de tirosina quinasa y anticuerpos monoclonales.(25)(28)(29)

3.6.5.2. Subtipo de sobre expresión de HER2/neu

Protooncogen localizado en el cromosoma 17q21, codifica el receptor tirosinaquinas transmembrana (ERB2 o p185) similar al del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Esta glicoproteína de transmembrana es parte de la familia de factores del crecimiento epidermal. (HER1, HER2/neu, HER3 y HER 4) Sobre expresado en un 20% de los tumores mamarios con mal pronóstico. Positivo al presentar una alta expresión en Inmunohistoquímica (++) aproximadamente se presenta en el 30% de las pacientes con cáncer de mama). La expresión moderada debe comprobarse amplificándose por inmunofluorescencia in situ (FISH arriba de 2.2). La inmunofluorescencia in situ se considera gold standard en la amplificación del HER2/neu. (22, 26, 24, 30)

Estos receptores se relacionan con división y proliferación celular, sobre todo en la comunicación célula-célula y célula-estroma. Donde los ligandos afectan la transcripción de genes fosforilando o

desfosforilando estos. Pero para activarse deben presentarse ligando y receptor. Luego ocurre la dimerización de los dos receptores idénticos o diferentes de la misma familia. Luego de esto se activa la tirosina quinasa intracelular, iniciando la cascada de señales que llevan a transducción de señales intracelulares, que regulan proliferación, diferenciación, supervivencia y angiogénesis (24,30).

Se asocia su estimulación por mecanismos autócrinos u otros a cánceres con proliferación celular, resistencia a radioterapia y quimioterapia, con fenómeno antiapoptótico, angiogénico, invasivo y metastásico. (26, 24, 30)

Al sobre expresarse HER2/neu existen anomalías en la amplificación de su gen en un 90-95% de los casos. Siendo el gen más frecuentemente amplificado en cáncer de mama y asociándose a células epiteliales malignizadas, con hasta 2 millones de receptores en su membrana. Mostrando un fenotipo agresivo, de alto grado nuclear, actividad mitótica elevada y ausencia de receptores hormonales. Presentando mas recaídas y menos tiempo de supervivencia sin importar el tratamiento. Funcionando de marcador de mal pronóstico. Siendo común en mujeres jóvenes, con tumoraciones altamente malignas sobre todo en carcinomas ductales in situ. Presentando una fuerte asociación a recurrencia en estados tempranos. (27, 28, 30)

Al asociarse a mal pronóstico, existe un menor intervalo libre de enfermedad y una peor supervivencia global, con metástasis axilares, hormono independencia, proliferación y resistencia a tamoxifeno. No hay relación entre este y edad, grado histológico ni tamaño tumoral. Actualmente se considera trastuzumab como parte integral de la

terapia adyuvante. Al igual que a la respuesta ante antraciclinas y taxanos. El receptor puede encontrarse heterogéneo, afectando su sensibilidad a las terapias. Se encuentran en prueba tratamientos anti HER2/neu actualmente. (24, 25, 30)

Tabla 5
Comportamiento del cáncer de mama según el subtipo diagnosticado (26)

Basal	RE(-) RP (-);	Subtipo Agresivo
	HER2/neu (-)	Alto grado histológico e índice mitótica Edades menores de 40 años Común mujeres afroamericanas pre menopáusicas
	RE (-); RP (-);	Menos Común, altamente agresivo
	HER2/neu (+)	Alto grado histológico Mujeres menores de 40 años, mayores que el subtipo luminal. Afroamericano, un riesgo Resultado mejorado por HER 2/neu (+)

Fuente: Clasificación Molecular del Cáncer de mama, Cuaderno de Cirugía, Valdivia 2011

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS.

4.1. Tipo y diseño de la investigación:

- Descriptivo longitudinal y observacional.

Se considera descriptivo ya que se desea evaluar la sobrevida libre de enfermedad, en este caso dentro de los distintos grupos afectados por los receptores hormonales y HER2/neu. En este estudio existe un lapso de tiempo entre las variables que evaluamos hacia atras, aunque los datos fueron recolectados en un solo momento, por lo cual es retrospectivo. En este estudio los investigadores no controlaron ni manipularon ninguna variable, únicamente van a examinarlas y recolectar datos en los expedientes clínicos de los pacientes para ulteriormente calcular la sobrevida de los mismos, por lo cual es observacional.

4.2. Unidad de análisis:

- Unidad Primaria de Muestreo: Pacientes adultas de sexo femenino con cáncer de mama en estadio temprano que asisten al área de Oncología médica del hospital de consulta externa, del Hospital general de enfermedad común, y del hospital de ginecobstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del 2009 al 2013.
- Unidad de Análisis: Datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos registrados en el instrumento de registro diseñado para el efecto.
- Unidad de Información: Expedientes clínicos de Pacientes adultas de sexo femenino con cáncer de mama en estadio temprano que asisten a su seguimiento a la Oncología médica del hospital de consulta externa, del Hospital general de enfermedad común y del hospital de ginecobstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del 2009 al 2013.

4.3 Población y muestra

4.3.1. Población o universo:

Pacientes mayores de 18 años, de sexo femenino, con cáncer de mama en estadio temprano, que asisten al área de Oncología médica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social para su seguimiento, del 2009 al 2013.

4.3.2. Marco muestral:

Pacientes adultas de sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano (I-III A), que se les haya realizado estudios inmunohistoquímicos validados por patólogos para receptores hormonales y HER2/neu, del 2009 al 2013.

4.3.3. Muestra:

Pacientes adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano que asisten a la unidad de Oncología médica para su seguimiento en el Hospital de Consulta Externa, Hospital general de enfermedad común, y del Hospital de ginecobstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social para su seguimiento que cuentan con estudios de inmunohistoquímica para receptores hormonales y HER2/neu validados por patólogos, del 2009 al 2013.

NOTA: Cada investigador realizó la recolección de datos en el hospital asignado mientras se cumplan los criterios de inclusión y exclusión. Luego se sumaron las muestras de los 3 investigadores para convergir la muestra, para tener una muestra mayor y que el nivel de evidencia sea más alto.

4.4. Selección de los sujetos a estudio:

- No probabilístico.

4.4.1. Criterio de inclusión:

- Pacientes Femeninas >18 años
- Cáncer de mama en estadio temprano (Estadio I a IIIA)
- Pacientes que llevan su seguimiento en el área de oncología del Hospital de consulta externa, Hospital General de enfermedad Común, y del Hospital de ginecobstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2013.
- Pacientes a los que se les realizó pruebas inmunohistoquímica para determinar la presencia de receptores de estrógeno, receptores de progesterona y receptor HER2/neu con el resultado validado por un

patólogo del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el expediente clínico, del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2013.

4.4.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes cuyos registros clínicos sean ilegibles.
- Pacientes que se niegan al tratamiento médico, o quirúrgico curativo o paliativo para cáncer de mama.
- Paciente con diagnóstico de otro cáncer en el momento del diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama.
- Pacientes con cáncer de mama metastásico de entrada.

NOTA: Los pacientes censurados (Pacientes que no continuaron con su seguimiento, que murieron por otra causa diferente a la enfermedad) no forman parte de los criterios de exclusión ya que se usan para realizar las curvas de Kaplan- Meier.

4.5. Enfoque y diseño de la investigación

Se considera descriptivo ya que se evaluó la sobrevida, dentro de los grupos afectados por los receptores hormonales y del HER2/neu en el cáncer de mama en estadio temprano. En este estudio existe un lapso de tiempo hacia atrás entre las variables que evaluamos, aunque los datos fueron recolectados en un solo momento, se describió la historia natural de la enfermedad (Sobrevida libre de enfermedad) con la variables estudiadas por lo cual es retrospectivo. En este estudio los investigadores no controlaron ni manipularon ninguna variable, únicamente examinaron y recolectaron datos en los expedientes clínicos de los pacientes para analizarlas ulteriormente, por lo cual es observacional.

Se recolectaron las variables, se describieron estas y luego se obtuvo la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes por medio de su probabilidad de sobrevida en un periodo de tiempo con el método Kaplan-Meier (con el programa SPSS®), realizando cuatro curvas una por cada grupo de estudio.

4.6. Limitaciones:

La muestra se obtuvo por un método no probabilístico, se incluyó a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Debido a lo anterior no se conoce el número exacto del tamaño de datos o número de casos, por lo que el estudio tendrá validez interna pero no se podrá generalizar.

4.7. Definición y operacionalización de variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
Receptores hormonales (Estrógeno y Progesterona)	Proteínas situadas en el núcleo de ciertas células que son sensibles a la acción de hormonas ya sea estrógenos o progesterona.	Receptores Hormonales: Receptores de Estrógeno y Progesterona presentados o no en la masa de la mama resecada confirmado por medio de inmunohistoquímicas, que esté el informe de patología presente en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Positivo para receptores hormonales o negativo para receptores hormonales.
Receptores Her2Neu	El HER2/neu es un tipo de receptor de tirosina cinasa que participa en el crecimiento normal de las células también llamado de crecimiento epidermoide humano.	Receptores HER2/neu: Receptor 2 de factor de crecimiento epidermoide humano (HER2/neu) expresado o no en la masa de la mama resecada, confirmado por medio de inmunohistoquímicas, que este el informe de patología en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Positivo para receptores hormonales o negativo para receptores hormonales
Tiempo de Sobrevida libre de enfermedad	El tiempo que se mide después del diagnóstico durante el cual no se detecta ningún signo del cáncer.	Sobrevida Libre de Enfermedad: Periodo de tiempo desde la fecha de diagnóstico presente en el expediente clínico (Fecha en día, mes y año en el cual el informe de patología post mastectomía reporta que es positiva para cáncer de mama) hasta la fecha que el paciente presenta recaída local y/o metastásica reportada en el expediente clínico (día, mes, año; la que se haya presentado antes), siendo anotado en la boleta de recolección de datos.	Cuantitativa discreta	Intervalo	Meses

4.8. Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos:

4.8.1. Técnicas de recolección de datos

Se utilizó el instrumento de medición para la recolección de datos de los expedientes clínicos de los pacientes que presentaron todos los criterios de inclusión y que no presentaron ningún criterio de exclusión.

4.8.2. Procesos:

1. Solicitud de Permiso Escrito al Área de Investigación del IGSS para la evaluación de Papeletas de pacientes con cáncer de mama que han llevado su seguimiento en el Hospital General de Enfermedades, Hospital de Ginecobstetricia y en el Hospital de Consulta Externa .
2. Posteriormente a la aprobación de dicho permiso se presentaron los investigadores a cada una de las unidades del área de oncología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social con el permiso aprobado para la evaluación de papeletas. Luego se inició la revisión de las mismas previendo que no exista conflicto entre los investigadores y el personal del IGSS. Este proceso se repitió cada vez que el investigador entró a las instalaciones del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
3. Revisión sistemática de expedientes clínicos que pertenecen a la muestra de pacientes participantes del estudio que cumplen con los datos de inclusión del mismo y que no presentan ningún criterio de exclusión, para la recolección y anotación de los datos requeridos en el instrumento de medición diseñado para este efecto.
4. Producción de una base de datos en base a lo recolectado en los instrumentos de medición por cada uno de los investigadores del estudio.
5. Unificación de las bases de datos de los tres investigadores en EXCEL®, para la producción de una sola base de datos unificada

que sirvió para la evaluación de los datos y la realización del análisis estadístico esperado.

6. Ingreso de la base de datos producto de lo recolectado por los investigadores al sistema SPSS®, para producir las estadísticas necesarias a ser evaluadas.
7. Producción de Conclusiones y Recomendaciones en base al informe final realizado a base de los datos estadísticos citados.

4.8.3 Instrumentos de medición:

El instrumento que se utilizó para la recolección de datos inició con un espacio en el cual se anotó en la esquina superior izquierda se identificó la hoja con los datos de la facultad de ciencias medicas de la universidad de San Carlos de Guatemala. Luego se ingreso el nombre del investigador, hospital de recopilación de datos y la fecha de recolección. El instrumento consta de una tabla ocho filas por dos columnas. En la primera fila están anotados los términos Variable y Datos Recolectados, para la primera y segunda columna. En la siguiente fila y en la columna uno se anota las variables a ser evaluadas. En la columna numero dos el investigador anotó el dato específico que se le solicita en la columna uno (variables). La primer fila se anotó el número de expediente clínico, siguiendo por la edad en año, luego el género , fecha de diagnostico (fecha informe de patología positivo para malignidad) , receptores hormonales (“+” si ambos o alguno es positivo y “-“ si ambos son negativos), receptor HER2/neu (“+” si es positivo y “-“ si es negativo) , estadio (anotar TNM) , fecha de recaída o metástasis (nota de oncólogo que afirma que hubo recaída o metástasis), fecha de última consulta (fecha de última consulta del paciente que no haya presentado recaída) y por ultimo sobrevida libre de enfermedad en meses calculada (Fecha de última consulta o recaída menos fecha de diagnostico). (Ver anexo 1)

4.9. Procesamiento de datos:

4.9.1. Plan de procesamiento.

- Producción de Base de Datos por cada Investigador en base al instrumento de recolección de datos.
- Unificación de las Bases de datos de los investigadores, en EXCEL® para su próximo procesamiento.
- Agrupación y ordenamiento de datos en base de datos dentro del sistema SPSS®
- Realización de tablas de agrupación de cada una de las variables evaluadas
- Producción de Graficas de Kaplan Meier en base a datos recolectados de Sobrevida en pacientes a investigar.
- Presentación de resultados finales de cada variable para su análisis final y confirmar la comprobación o negación de las hipótesis presentadas al inicio del estudio.

4.9.1.1 Análisis de datos:

4.9.1.1.1 Hipótesis de investigación:

H0: No se ve afectado el tiempo de sobrevida libre de enfermedad con la expresión o no de receptores hormonales y/ o de receptores Her2/neu en pacientes que presentan cáncer de mama estadio temprano.

Ha: Si se ve afectado el tiempo de sobrevida libre de enfermedad con la expresión o no de receptores hormonales y/ o de receptores Her2/neu en pacientes que presentan cáncer de mama estadio temprano.

4.9.1.1.2. Prueba estadística

Se utiliza un estimador no paramétrico, el método de probabilidad de sobrevida de Kaplan - Meier.

4.9.1.1.3. Procedimiento de análisis

A continuación se da un ejemplo con datos no reales con el propósito de explicar cómo se obtiene la proporción de supervivencia acumulada para posteriormente realizar la curva de Kaplan-Meier paso por paso. (ver ejemplo 1)

- Paso 1:

Se crea la columna No 1: Suponiendo que el grupo analizado serán los pacientes que presentaron los receptores hormonales negativos y Her2/neu negativo el primer paso es hacer una lista con los tiempos de supervivencia, censurada (perdidas o abandonos del estudio) o no censurada en orden de menor a mayor. Las cruces marcadas se refieren a los pacientes censurados. Para las observaciones que censuradas y no censuradas que tienen el mismo valor se debe poner antes la no censurada.

- Paso 2:

Columna 2: ya que hemos ordenado de menor a mayor los datos el siguiente paso en la columna 2 enumeramos las observaciones, dándole un número correlativo a cada observación para facilitar su identificación posteriormente.

- Paso 3:

Columna 3: Colocar el número de orden (rango) de las observaciones no censuradas (eventos, en este ejemplo recaídas). Son los que se utilizarán en el procedimiento para realizar las curvas. Separándose de esta manera las observaciones no censuradas que serán de suma importancia para el cálculo de la curva de supervivencia.

- Paso 4:

Columna 4: Calcular la proporción de pacientes que sobrevive a cada intervalo mediante la fórmula de supervivencia. Donde n es el tamaño de la muestra y r el rango no censurado. Esta columna calcula la probabilidad de supervivencia para cada tiempo.

$$\frac{n - r}{n - r + 1}$$

Paso 5:

Columna 5: Calcular el estimador de la proporción acumulativa que sobrevive. Se multiplica el primer valor de la columna número cinco con el segundo valor de la columna número cuatro y así sucesivamente ($0,95 \cdot 0,94 = 0,89$).

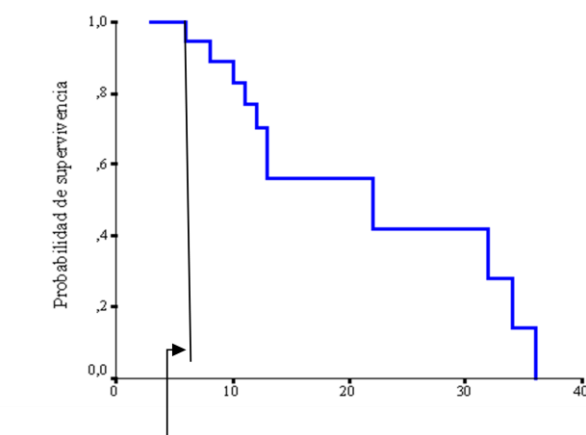
Ejemplo1 cálculo de la proporción acumulada de sobrevida

Columna 1	Columna 2	Columna 3	Columna 4	Columna 5
Tiempo de supervivencia en meses	Nº de orden	Orden de las observaciones no censuradas (r)	Porcentaje de Supervivencia. $(n-r)/(n-r+1)$	Proporción acumulativa de sobrevida
3+	1	--	--	--
6	2	2	18/19 = 0,95	0,95
7+	3	--	--	--
7+	4	--	--	--
8	5	5	15/16 = 0,94	0,89
10	6	6	14/15 = 0,93	0,83
11	7	7	13/14 = 0,93	0,77
11+	8	--	--	--
11+	9	--	--	--
12	10	10	10/11 = 0,91	0,70
13	11	11	9/10 = 0,90	0,63
13	12	12	8/9 = 0,89	0,56*
14+	13	--	--	--
16+	14	--	--	--
20+	15	--	--	--
20+	16	--	--	--
22	17	17	3 / 4 = 0,75	0,42
32	18	18	2/3 = 0,67	0,28
34	19	19	1 / 2 = 0,50	0,14
36	20	20	0	0,0

El resultado de la columna 5 representa la probabilidad de vivir un cierto periodo de tiempo “t”, resultado del producto de la probabilidad acumulada de sobrevivir al evento estudiado desde el principio del estudio, en donde la probabilidad acumulada de sobrevivir un periodo de tiempo se representa hasta el periodo del tiempo anterior (t-1). Esto se logra multiplicando la probabilidad de sobrevivir a un tiempo “t” de la columna No.4 por el intervalo (t-1) de la columna 5. En pocas palabras, la sobrevida acumulativa es la probabilidad de vivir un cierto periodo de tiempo, hasta el instante “t”, desde el principio del estudio, producto de la probabilidad que ha acumulado el sujeto del estudio de sobrevivir hasta el periodo de tiempo anterior al actual, “t-1”, multiplicado por la probabilidad de sobrevivir durante el intervalo de estudio, “t-1;t”.

Paso 6:

El siguiente paso es la creación de la curva de Kaplan tomando la línea vertical el valor de 0-1 que representa la sobrevida y la horizontal el tiempo del estudio.



Caída de la línea
horizontal a los 6
meses

- Paso 7: Interpretación

En la curva de Kaplan Meier la línea vertical representa la probabilidad de sobrevivir siendo 1.0 el 100%. Al inicio del estudio es muy probable que todos sobrevivan demostrándose en la gráfica que la caída de la línea horizontal inicia a los 6 meses, mostrando una caída vertical en la misma a un 0.95 donde ocurre el primer evento y continua en meseta hasta los 8 meses donde la probabilidad acumulativa de sobrevivir cae nuevamente a 0.89 al presentar nuevamente el evento, así interpretándose subsecuentemente las caídas en la vertical como disminución de la probabilidad de sobrevivir al presentar el evento estudiado, durante el tiempo, en la horizontal, del estudio. Siendo las mesetas los periodos en que no existen cambios del evento estudiado. Tomándose la sobrevivencia del grupo en base a la cantidad total de sobrevivencia acumulada, a partir de la cantidad de pacientes que logran finalizar el estudio.

Interpretándose según el ejemplo no real presentado los pacientes que presentan receptores hormonales y her2/neu negativo tienen una probabilidad acumulativa de sobrevivir a los 36 meses de 0 y así sucesivamente se crearan las distintas curvas de Kaplan Meier para describir la sobrevivencia de los pacientes con los distintos receptores estudiados.

4.10 Límites de la investigación

4.10.1 Obstáculos

- El hecho de que la población con cáncer de mama tratada en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, no ha acudido secuencialmente a sus citas, llevando un mal seguimiento del caso.
- Horarios rígidos para el ingreso a la obtención de datos, lo cual pueda dificultar y prolongar el tiempo de recolección de los mismos.

4.10.2 Alcances

- Evaluar la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de mama en estadio temprano en seguimiento en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- Evidenciar si existe diferencia en la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de mama en estadio temprano tratados en esta institución en base a la expresión de receptores hormonales y del receptor HER2/neu en el cáncer de mama.
- Generar estadísticas validadas por la unidad de oncología médica en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social para evaluar el pronóstico que presentan los pacientes atendidos en el mismo y buscar a futuro formas de mejorar dicho pronóstico.
- Crear una base de conocimiento capaz de ayudar a comprender la importancia del estudio de receptores en las pacientes con cáncer de mama en Guatemala y la relación que dichos receptores tienen con la evolución de las mismas.

4.11. Aspectos éticos de la investigación

4.11.1. Principios éticos generales

Respeto por las personas, beneficencia y justicia dado que el estudio es descriptivo longitudinal y observacional y se trata de recolección de datos a partir de fichas clínicas no se contacto a los pacientes estudiados y la información recabada no incluye datos personales e institucionales que identifiquen a los pacientes. Por lo tanto no se incluye consentimiento informado. La protección de los datos para resguardar el anonimato queda a cargo de la institución. No se realizara ningún tipo de prueba

diagnóstica o se contactara a los pacientes participantes con el fin de recabar o corroborar la información manejada, por lo tanto estos no se sometieron a ningún acto que les provoque daño emocional, físico o psicológico. Los participantes en este estudio que cumplan con los criterios de inclusión y con ningún criterio de exclusión no fueron discriminados por raza, género, religión, grupo social ya que el fundamento principal es generar información para una base de acceso público sobre estadísticas propias para la institución.

4.11.2. Riesgo.

Categoría I (sin riesgo): Dado que este estudio utiliza técnicas observacionales, con las que no se realiza ninguna intervención o modificación de las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan en este estudio, la recolección de datos no incluirá información que relacione al participante ni se tendrá contacto con ellos.

5. RESULTADOS

Para la realización del trabajo de campo se procedió a la revisión sistemática de los archivos de pacientes con cáncer de mama atendidos por el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en tres de sus unidades dividiéndose de la siguiente manera:

- -Juan Daniel Del Cid Fratti: Hospital de Ginecobstetricia .
- Faduah Emmanuel Salazar Letona: Hospital General de Enfermedad Común
- Gabriel Antonio Ríos Rodríguez: Hospital de Consulta Externa

Tomando una unidad por cada investigador participante. Evaluándose los expedientes desde el enero del año 2009 hasta diciembre del año 2013. Tomándose el último mes como fecha de corte del estudio realizado. Finalizando la recolección de datos con un total de 231 casos. Dividiendo el trabajo en las siguientes fases:

5.1. Fase de depuración:

Se inicia por parte de cada una pre revisión activa de todos los expedientes que fueron diagnosticados, tratados y llevaron su seguimiento en las unidades previamente citadas desde enero del año 2009 a diciembre del año 2013. Buscando que los expedientes evaluados contaran con los datos que se tomarían en el instrumento de recolección de datos. Número de expediente, edad, sexo, fecha de diagnóstico, receptores hormonales, receptor HER2/neu, estadio, fecha de recaída y fecha de última consulta (fecha que dejo de asistir o fecha de corte si llego a la misma). Luego se excluyeron a todos los expedientes que no cumplieron los parámetros de inclusión). Creándose un pre formato con la población de expedientes a ser evaluados por completo a través de la recolección de datos e iniciando la misma al finalizar esta pre revisión.

5.2. Fase de recolección de datos

Cada uno de los investigadores, luego de la depuración de casos inicial crearon una pre base de datos con los números de expedientes a ser revisados sistemáticamente. Se inicia la revisión de los mismos, adquiriendo de ellos todos los datos que solicita el instrumento de recolección. Calculándose posteriormente la sobrevida en meses de cada paciente por parte de cada uno de los investigadores. Para finalizar el llenado correcto de la hoja de recolección de datos.

5.3. Fase de producción de base de datos

Entre los Investigadores se crea una base de datos primaria, en EXCEL®, dentro de la cual se agregan todos los datos adquiridos en la hoja de recolección de datos. Cada dato dentro de la columna que lleva el nombre correspondiente del mismo.

Agregándose una columna donde aquellos pacientes que han tenido recaída se marcan como enfermos y aquellos que no han tenido recaída como no enfermos. Logrando unificar una base de datos con los casos recopilados desde el 2009 hasta diciembre del 2013. Los cuales son nuevamente revisados para depurar aquellos que no cumplieran de alguna forma los requisitos de inclusión propios de la investigación.

5.4. Fase de graficación y análisis

Los datos que se obtuvieron y revisaron por los investigadores son ingresados en el sistema SPSS Statistics®, desde donde se realiza una revisión final de los mismos, para confirmar que no existan anomalías que puedan alterar el resultado final de los mismos. Continuando con la realización del cálculo de Kaplan-Meier, para obtener las graficas de sobrevida libre de enfermedad. Los datos recolectados son divididos en cuatro grupos, receptores hormonales positivos más HER2/neu positivos (grupo 1), receptores hormonales positivos más HER2/neu negativo (grupo 2), receptores hormonales negativos más HER2/neu positivo (grupo 3) y receptores hormonales negativos más HER2/neu negativo (grupo 4). Generándose una tabla de datos que presenta la cantidad de casos que se encontraron para cada uno de los 4 grupos evaluados y la cantidad de eventos presentes en cada uno. Los cuales son subdivididos para realizar dos gráficas, una que presenta los pacientes con receptores hormonales positivos más HER2/neu positivo (grupo 1) junto a los receptores hormonales negativos más HER2/neu positivo (grupo 3), y otra grafica que presenta a los pacientes con receptores hormonales positivos más HER2/neu negativo (grupo 2) junto a los receptores hormonales negativos más HER2/neu negativo (grupo 4). Las gráficas obtenidas cuentan cada una con una curva de sobrevida para cada uno de los grupos incluidos dentro de la misma que muestra la sobrevida libre de enfermedad propia para cada uno de los grupos estudiados de pacientes. Posteriormente son analizados dichos resultados para evaluar el pronóstico que presenta cada grupo por separad

Tabla 6

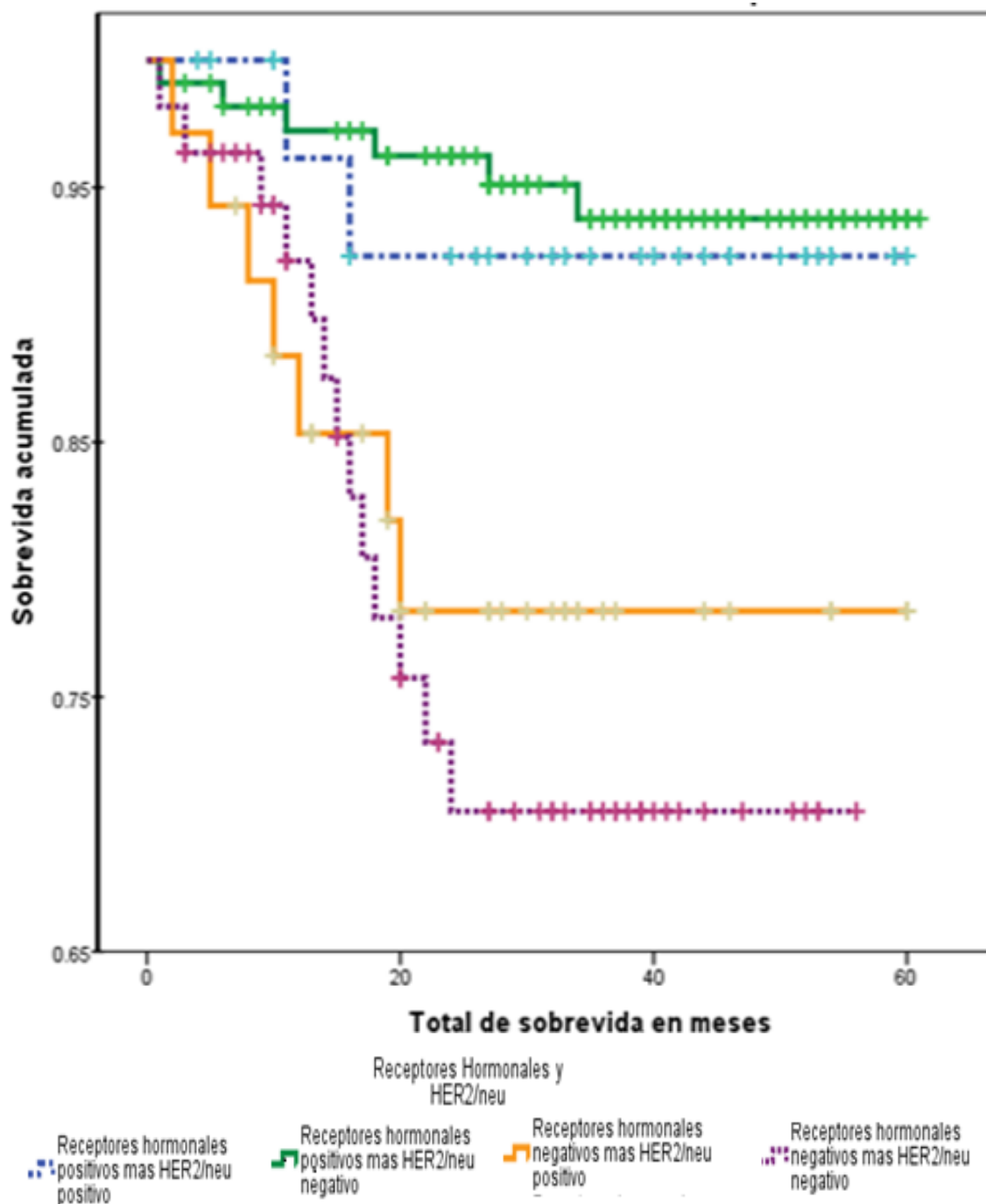
Porcentaje de casos según grupo etario y estadio de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, Departamento de Oncología Médica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Ciudad de Guatemala, Abril-Mayo del año 2014

Edad	estadio TNM				Total
	estadio I	estadio IIA	estadio IIB	estadio IIIA	
20-29	0	1	0	0	1
30-39	3	3	3	6	15
40-49	10	12	8	16	47
50-59	11	31	39	31	112
60-69	1	16	12	17	46
70-79	2	1	3	1	7
80-89	0	1	1	1	3
90 a mas	0	0	0	0	0
Total	27	65	66	72	231

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grafica 1

Curvas de Kaplan-Meier de los subgrupos de pacientes con cáncer de mama estadio temprano que expresaron o no receptores hormonales mas HER2/neu, Departamento de Oncología Médica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Ciudad de Guatemala, Abril-Mayo del año 2014



Fuente: Instrumento de recolección de datos.

6. DISCUSIÓN

La presente investigación tuvo como propósito describir la sobrevida libre de enfermedad a 5 años en pacientes diagnosticados cáncer de mama en estadio temprano (etapa I a etapa III) según la expresión o no de receptores hormonales y el receptor HER2/neu. Dichos pacientes fueron tomados del área de oncología médica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. La descripción se realizó utilizando las curvas de sobrevida de Kaplan- Meier.

De los pacientes diagnosticados con cáncer de mama en estadio temprano 112 pacientes al momento de realizar el diagnóstico pertenecía al grupo etario de 50 a 59 años, siendo este mayor porcentaje observado en la población estudiada. Intervalo que corresponde a la menopausia y pos menopausia. El rango de edad con menos casos reportados fue el de 20 a 29 años, únicamente un caso. Lo cual concuerda con otros autores que indican que el riesgo de sufrir cáncer de mama aumenta con la edad y disminuye después de peri menopausia. Esto se debe a que los pacientes jóvenes han estado expuestas un menor periodo de tiempo a hormonas sexuales femeninas. (14).

De pacientes con cáncer de mama en estadio temprano al momento de diagnóstico se detectaron en estadio II 131 pacientes (61.64%) siendo este un buen indicador de sobrevida a los 5 años ya que según la asociación americana de cáncer este estadio tiene una tasa de supervivencia relativa a 5 años de 93%(9).

En la gráfica 1 se observa en color azul la curva que representa al grupo de pacientes con receptores hormonales positivos mas receptor HER2/neu positivo, en este subgrupo se observa el primer evento al onceavo mes representado la primera caída de la curva y disminuyendo la probabilidad acumulada de sobrevida libre de enfermedad a 96.2%. El segundo y ultimo evento se observa al diez y seisavo mes representado como la segunda caída en esta curva y disminuye la acumulada probabilidad de sobrevida libre de enfermedad a 92.3%. La curva en color naranja corresponde a los pacientes con los receptores HER2/neu positivo y receptores hormonales negativos en donde se observa que el primer evento ocurrió a los dos meses representado por la primera caída de la curva, reduciendo la probabilidad acumulada de sobrevida libre de enfermedad a 97.1%, luego de esto ocurrieron a lo largo del estudio 6 eventos siendo el ultimo a los veinte meses reduciendo la sobrevida acumulada a 78.4% esta reducción de sobrevida ocurre por la cantidad de eventos (recaída, muerte) acumulados durante el periodo de tiempo siendo mayor en el grupo que presento receptores hormonales negativos y HER2/neu positivo demostrando la agresividad y el peor pronóstico de dichos tumores.

En la curva que se observa en color verde la curva que representa al grupo de pacientes con receptor HER2/neu negativo más receptores hormonales positivos en este se observa que el primer evento ocurrió al primer mes representado con la primera caída de la curva, disminuyendo la probabilidad acumulada de sobrevida libre de enfermedad a 99.1%, luego de este evento cinco eventos más ocurrieron reduciendo la probabilidad acumulada de sobrevida de 92.6%. En la curva en color morado observamos al grupo de pacientes con receptor HER2/neu negativo mas receptores hormonales negativos, en este se observa que el primer evento ocurre al primer mes representado con la caída de la curva, disminuyendo la probabilidad acumulada de sobrevida libre de enfermedad a 98.2%, luego de este evento ocurrieron doce eventos más reduciendo la probabilidad acumulada de sobrevida a 70.2%.

En resumen las curvas de sobrevida presentan los siguientes datos:

- Receptores hormonales positivos mas HER2/neu negativo (grupo 2) presentan una sobrevida libre de enfermedad a los 5 años del 92.6%.
- El grupo de receptores hormonales positivos mas HER2/neu Positivos (grupo 1) cuentan con una sobrevida libre de enfermedad a los 5 años de. 92.3%.
- Receptores hormonales negativos mas HER2/neu positivo (grupo 3) presentan una sobrevida libre de enfermedad a los 5 años del 78.4%
- Receptores hormonales negativos mas HER2/neu negativo (grupo 4) cuentan con una sobrevida libre de enfermedad a los 5 años de 70.2%.

Los datos anteriores concuerdan con estudios realizados donde evidencian que los pacientes con receptores hormonales negativos y HER2/neu negativos tienen peor pronóstico, más agresivos y presentan menos sobrevida (28, 29).

Los pacientes que expresaron los receptores hormonales al diagnóstico tuvieron mejor probabilidad de sobrevida libre de enfermedad a 5 años que aquellos pacientes que no lo expresaron. Esto concuerda con datos de estudios que indican que el tipo de tumor que expresa lo receptores hormonales es menos agresivo, con mejor respuesta a tratamiento y con mayor sobrevida por lo tanto el receptor hormonal es un factor pronóstico positivo si se presenta. (26)

En tanto en los pacientes con receptores hormonales negativos mas HER2/neu positivo tuvieron mayor probabilidad de sobrevida que aquellos que no presentaron el receptor HER2/neu. Esto se atribuye a que el receptor HER2/neu es un factor predictivo de respuesta a terapia anti-HER2/neu (inmunológica), hormono terapia y quimioterapia. (28, 29)

7. CONCLUSIONES

- Con los datos obtenidos se demostró que los pacientes con receptores hormonales positivos más HER2/neu positivo mostraron una sobrevida libre de enfermedad a los 5 años de 92.3%, los pacientes con receptores hormonales positivos más HER2/neu negativo presentaron una sobrevida libre de enfermedad a los 5 años de 92.6%, de los pacientes de receptores hormonales negativos y HER2/Neu positivo se observó una sobrevida libre de enfermedad a los 5 años del 78.4% y en el grupo de pacientes que presentaron receptores hormonales negativos y HER2/neu negativos presentaron una sobrevida libre de enfermedad a los 5 años de 70.5%. Lo anterior recalca que la positividad de receptores hormonales es un factor pronostico positivo de mayor sobrevida libre de enfermedad y la expresión del receptor HER2/neu es un factor predictivo de mayor sobrevida libre de enfermedad luego de dar terapia dirigida a este.
- La expresión de los receptores hormonales en las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano es un indicador de mayor pronóstico de sobrevida, ya que los pacientes que lo presentaron tuvieron mayor probabilidad de sobrevida libre de enfermedad en 5 años.
- Los pacientes con cáncer de mama en estadio temprano que presentan los receptores hormonales negativos más receptor HER2/neu negativo presentan menor probabilidad de sobrevida en 5 años, que los que presentan algún o ambos receptores positivos.

8. RECOMENDACIONES

8.1 . Al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

- Se recomienda priorizar el tratamiento a aquellas pacientes que pertenecen al grupo que presentó menos probabilidad de sobrevida libre de enfermedad a 5 años de acuerdo a los resultados obtenidos.
- Estimular la realización de Investigaciones para que se continúen estudios similares y estudios clínicos relacionados con esta enfermedad.
- Continuar con los programas de detección temprana de cáncer de mama e instruir a la población acerca de la importancia del auto examen, educarlas en la realización del mismo e incentivar a dicha población a asistir a sus controles ginecológicos periódicos.

8.2 . A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad San Carlos de Guatemala

- Fortalecer los programas de enseñanza-aprendizaje que permita a los estudiantes comprender más a fondo la fisiopatología, detección temprana, factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad para aplicarlos en el ejercicio de la medicina.
- Promover en los estudiantes de pre grado la realización de estudios descriptivos con el propósito de conocer el comportamiento de enfermedades oncológicas y a los estudiantes de post grado la realización de estudios clínicos respecto a enfermedades oncológicas.

9. APORTES

- 9.1** Se logró obtener un panorama sobre la evolución natural de la enfermedad según la sobrevida libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano con receptores hormonales y HER2/neu.
- 9.2** Los datos recolectados permiten realizar una comparación de la realidad del cáncer de mama en estadio temprano según la expresión de receptores hormonales y HER2/neu de la población guatemalteca con estudios realizados en otras poblaciones tomando en cuenta el comportamiento de la enfermedad y la sobrevida libre de enfermedad.
- 9.3** Se logró determinar cuál subgrupo de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, según la expresión de receptores hormonales y HER2/neu presentó una menor sobrevida, lo cual permitirá priorizar el tratamiento para pacientes con estas características.
- 9.4** Se deja una base de datos para la continuación de estudios relacionados con este tema.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Cáncer de mama: prevención y control [en línea] Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2013 [citado 27 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>
2. Robles SC, Galanis E. El cáncer de mama en América Latina y el Caribe. Rev Panam Salud Pública [en línea] 2002 [citado 27 Feb 2014];12(2):141–3. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892002000800016&lng=en&nrm=iso&tlang=es
3. Lozano AR, Gómez DH, Lewis S, Torres SL, López CL. Tendencias del cáncer de mama en américa latina y el caribe [en línea] 2009 [citado 27 Feb 2014]; 51(2):147-156. Disponible en: <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=002286#autores>
4. Molinero LM. Analisis de supervivencia. [en línea] España: Asociacion de la sociedad española de hipertension; 2001 [citado 27 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.seh-lelha.org/superviv1.htm>
5. Cancer.gov, Diccionario de cáncer [en línea] Washington, DC. National institutes of health; 2012 [citado 27 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/diccionario?cdrid=44023>
6. Rebas P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. Cir Esp [en línea] 2005 [citado 27 Feb 2014]; 78(4):222-230. Disponible en http://mail.aecirujanos.es/revisiones_cirugia/2005/Octubre2_2005.pdf
7. Cancer.org, Tasa de supervivencia del cáncer de seno según etapa [en línea]Atlanta: Asociación americana del cáncer; 2013 [citado 27 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno-early-survival-by-stage2>
8. Ocón HO, Fernández CM, Sabina PV, Dávila AC, Expósito HJ, Olea SN. Supervivencia en cancer de mama tras 10 años de seguimiento en las provincias de Granada y Almeria. Rev Esp Salud Publica [en línea] 2010 [citado 24 Feb 2014];84(6):705–715. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol84/vol84_6/RS846C_705.pdf
9. Cancer.org, Breast cancer survival rates by stage [en línea] Atlanta: Asociacion Americana del Cáncer; 2013 [citado 24 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-survival-by-stage>

10. Bmj.com, Survival analysis [en línea] Reino Unido: BMJ publishing group; 2014 [citado 24 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one/12-survival-analysis>
11. Ncss.com, Kaplan-meier curves [en línea] Salt Lake City: NCSS; 2013 [citado 27 Feb 2014]. Disponible en: http://ncss.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/NCSS/Kaplan-Meier_Curves-Logrank_Tests.pdf
12. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell [en línea] 2000 Jan [citado 21 Feb 2014];100(1):57–70. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867400816839>
13. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell [en línea] 2011 [citado 21 Feb 2014];144(5):646–674. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376230>
14. Berek JS. editor. Ginecología de Novak. 14 ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer; 2008.
15. Gold H, Bassett W, Widoff E. Radiologic history exhibit. radiographics.Radiographics [en línea] 1990 [citado 21 Feb 2014];10(6):1111–31. Disponible en: http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiographics.10.6.2259767?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
16. Balter S. AAPM tutorial, physics of mammography: image recording process. RadioGraphics [en línea] 1990 [citado 21 Feb 2014];10(2):341–63. Disponible en: http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiographics.10.2.2183301?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
17. Horvath E, Cuitiño O MJ, Pinochet T MÁ, Sanhueza S P. Doppler color en el estudio de la mama: ¿Cómo lo hacemos nosotros? Rev Chil Radiol [en línea] 2011 [citado 3 Mar 2014];17(1):19–27. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082011000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
18. Cerezo EM, Villegas PR. Resonancia magnética para el diagnóstico de cáncer de mama. [en línea] España: Agencia de Evaluacion de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2008 [citado 3 Mar 2014]. Disponible en: <http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/185/aetsa-2006-13.pdf>
19. Quiroz RLY, Tamburrino MDC. Resonancia magnética de mama: técnicas, criterios de diagnóstico e indicaciones [en línea] Anales de Radiología México.

- 2012 [citado 3 Mar 2014]. p. 237–45. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2012/arm124g.pdf>
20. Vélez HA. Biopsia por aspiración con aguja fina de mama. Med Lab [en línea] 2007 [citado 5 Mar 2014];13(7-8):345–56. Disponible en: <http://www.pathos.es/files/Presentaciones/2010/BACAFMAMA.pdf>
 21. González MP, Taub ET, Lopez PA. Biopsias percutáneas de mama: biopsia core y biopsia estereotáctica digital. HCUCCh [en línea] 2006 [citado 5 Mar 2014];1(7):311–6. Disponible en: http://www.redclinica.cl/HospitalClinicoWebNeo/Controls/Neochannels/Neo_CH6258/deploy/biopsias_per.pdf
 22. Imigo GF, Mansilla SE, Delama GI, Poblete SMT, Fonfach ZC. Clasificación molecular del cáncer de mama. Cuad Cirugía [en línea] 2011 [citado 5 Mar 2014];25(1):67–74. Disponible en: <http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v25n1/art10.pdf>
 23. Gerson R, Alban F, Villalobos A. Recurrencia y supervivencia en cáncer mamario temprano con inmunofenotipo triple-negativo. Gac Méd Méx [en línea] 2008 [citado 5 Mar 2014];144(1):27–34. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumenI.cgi?IDREVISTA=16&IDARTICULO=15840&IDPUBLICACION=1625>
 24. Hernández AL. Hacia una medicina personalizada del cáncer de mama: Importancia de la clasificación molecular del tumor. Rev Acad Medica Comunitat Valencia [en línea] 2000 [citado 6 Mar 2014];12(1):1–23. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/246911/251004/V.4626-2007.pdf>
 25. Poblete SMT. Marcadores de utilidad en cáncer mamario. Cuad Cir [en Línea] 2001 [citado 5 Mar 2014]; 15(1):74-79. Disponible en: <http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v15n1/art14.pdf>
 26. Uribe JR, Hernández CA, Menolascino F, Rodríguez JE, Istúriz LM, Márquez ME, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. Rev Venez Oncol [en línea] 2010 [citado 8 Mar 2014];22(2):109–16. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822010000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 27. Hidalgo MA, Jiménez SG. Bases genómicas del cáncer de mama: avances hacia la medicina personalizada. Salud Publica Mex [en línea] 2009 [citado 12 Feb 2014];51:s197–s207. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000800010&lng=es&nrm=iso&tlng=es

28. Perez LME. Correlación de factores pronósticos clásicos con parámetros inmunohistoquímicos y subtipos tumorales en mujeres afectadas por cáncer de Mama [tesis Médico y Cirujano]. España: Universidad de Santiago de Compostela, Facultad de Ciencias Médicas; 2012. Disponible en: http://dspace.usc.es/bitstream/10347/6110/1/rep_248.pdf
29. Karina ANA, Casadiego R, Bianchi GI. Carcinoma de la mama triple negativo aspectos morfológicos y expresión de ck 5/6. Rev Venez Oncol. [en línea] 2011 [citado 12 Feb 2014];23(1):2–13. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S079805822011000100002&script=sci_arttext
30. Gonzáles NLA, Ávila GA, Echeverri JC, Jaramillo VS, Salazar CRD, Aristizábal CBH. Cáncer de mama: HER2/neu, métodos diagnósticos y consideraciones clínicas. Rev Colomb Cancerol [en línea] 2007 [citado 5 Mar 2014];11(1):40–57. Disponible en: [http://www.cancer.gov.co/documentos/RevistaCC2007_Vol_11\(1\)/rccv11n1a06.pdf](http://www.cancer.gov.co/documentos/RevistaCC2007_Vol_11(1)/rccv11n1a06.pdf)



11. ANEXOS

11.1 Anexo 1 (Instrumento de recolección de datos).

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Médicas

Unidad de Trabajos de Graduación

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del Investigador: _____

Hospital donde se recopilan los datos: _____

Fecha: _____

VARIABLE	DATOS RECOLECTADOS
NUMERO DE EXPEDIENTE	
EDAD (En años)	
SEXO (M ó F)	
Fecha de Diagnostico (Fecha de Informe de Patología positivo para malignidad post mastectomía)	
Receptores Hormonales ("+" si ambos o alguno es positivo y "-" si ambos son negativos).	
Receptor HER2/neu ("+" si es positivo y "-" si es negativo).	
Estadio (En Paréntesis anotar el TNM).	
Fecha de Recaída o Metástasis (Nota de Oncólogo en el expediente clínico que afirma que hubo recaída local o metástasis) (DD/MM/A)	
Fecha de Última Consulta (Fecha de última consulta del paciente que no haya presentado recaída local o metástasis, en DD/MM/A)	
Sobrevivida libre de enfermedad (Meses)	

JDDCF/GARR/FESL 2014

11.2 Anexo 2 (Tabla de Supervivencia)

Tabla No. 8

Tablas de supervivencia acumulada en meses de los subgrupos de pacientes con cáncer de mama estadio temprano evaluados [HER2/neu positivo mas receptores Hormonales positivos (grupo1), HER2/neu positivo mas receptores hormonales negativos(grupo3), HER2/neu negativo mas receptores hormonales positivos (grupo 2) y HER2/neu negativo mas receptores hormonales negativos(grupo4)] Departamento de Oncología Médica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Ciudad de Guatemala, abril-Mayo del año 2014

HER2/neu	Receptores Hormonales		Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
					Estimación (N-r)/(N-r+1)	Sobrevida acumulativa		
Positivo	Positivos	1	4	No	.	.	0	29
		2	5	No	.	.	0	28
		3	10	No	.	.	0	27
		4	10	No	.	.	0	26
		5	11	Si	0.962	0.962	1	25
		6	16	Si	0.960	0.923	2	24
		7	16	No	.	.	2	23
		8	24	No	.	.	2	22
		9	26	no	.	.	2	21
		10	27	no	.	.	2	20
		11	30	no	.	.	2	19
		12	32	no	.	.	2	18
		13	33	no	.	.	2	17
		14	35	no	.	.	2	16
		15	39	no	.	.	2	15
		16	40	no	.	.	2	14
		17	42	no	.	.	2	13
		18	44	no	.	.	2	12
		19	46	no	.	.	2	11
		20	46	no	.	.	2	10
		21	50	no	.	.	2	9
		22	50	no	.	.	2	8
		23	52	no	.	.	2	7
		24	52	no	.	.	2	6
		25	53	no	.	.	2	5
		26	54	no	.	.	2	4

		27	54	no	.	.	2	3
		28	59	no	.	.	2	2
		29	59	no	.	.	2	1
		30	60	no	.	.	2	0
	Negativos	1	2	si	0.971	0.971	1	34
		2	5	si	0.970	0.943	2	33
		3	7	no	.	.	2	32
		4	8	si	0.968	0.913	3	31
		5	10	si	0.967	0.884	4	30
		6	10	no	.	.	4	29
		7	12	si	0.965	0.853	5	28
		8	13	no	.	.	5	27
		9	13	no	.	.	5	26
		10	17	no	.	.	5	25
		11	19	si	0.96	0.819	6	24
		12	19	no	.	.	6	23
		13	20	si	0.956	0.784	7	22
		14	20	no	.	.	7	21
		15	20	no	.	.	7	20
		16	22	no	.	.	7	19
		17	22	no	.	.	7	18
		18	27	no	.	.	7	17
		19	27	no	.	.	7	16
		20	27	no	.	.	7	15
		21	28	no	.	.	7	14
		22	30	no	.	.	7	13
		23	32	no	.	.	7	12
		24	33	no	.	.	7	11
		25	33	no	.	.	7	10
		26	34	no	.	.	7	9
		27	34	no	.	.	7	8
		28	36	no	.	.	7	7
		29	37	no	.	.	7	6
		30	44	no	.	.	7	5
		31	46	no	.	.	7	4
		32	54	no	.	.	7	3
		33	54	no	.	.	7	2
		34	60	no	.	.	7	1
		35	60	no	.	.	7	0
Negativo	Positivos	1	1	si	0.991	0.991	1	109
		2	3	no	.	.	1	108
		3	5	no	.	.	1	107
		4	6	si	0.990	0.982	2	106

		5	6	no	.	.	2	105
		6	8	no	.	.	2	104
		7	9	no	.	.	2	103
		8	10	no	.	.	2	102
		9	11	si	0.990	0.972	3	101
		10	15	no	.	.	3	100
		11	16	no	.	.	3	99
		12	17	no	.	.	3	98
		13	18	si	0.989	0.962	4	97
		14	19	no	.	.	4	96
		15	19	no	.	.	4	95
		16	19	no	.	.	4	94
		17	22	no	.	.	4	93
		18	22	no	.	.	4	92
		19	23	no	.	.	4	91
		20	24	no	.	.	4	90
		21	24	no	.	.	4	89
		22	24	no	.	.	4	88
		23	24	no	.	.	4	87
		24	24	no	.	.	4	86
		25	25	no	.	.	4	85
		26	26	no	.	.	4	84
		27	27	si	0.988	0.951	5	83
		28	27	no	.	.	5	82
		29	27	no	.	.	5	81
		30	27	no	.	.	5	80
		31	27	no	.	.	5	79
		32	28	no	.	.	5	78
		33	28	no	.	.	5	77
		34	29	no	.	.	5	76
		35	29	no	.	.	5	75
		36	30	no	.	.	5	74
		37	30	no	.	.	5	73
		38	30	no	.	.	5	72
		39	31	no	.	.	5	71
		40	33	no	.	.	5	70
		41	35	no	.	.	5	69
		42	35	no	.	.	5	68
		43	35	no	.	.	5	67
		44	35	no	.	.	5	66
		45	35	no	.	.	5	65
		46	36	no	.	.	5	64
		47	36	no	.	.	5	63

		48	36	no	.	.	5	62
		49	37	no	.	.	5	61
		50	38	no	.	.	5	60
		51	38	no	.	.	5	59
		52	39	no	.	.	5	58
		53	39	no	.	.	5	57
		54	40	no	.	.	5	56
		55	40	no	.	.	5	55
		56	40	no	.	.	5	54
		57	41	no	.	.	5	53
		58	41	no	.	.	5	52
		59	41	no	.	.	5	51
		60	41	no	.	.	5	50
		61	41	no	.	.	5	49
		62	41	no	.	.	5	48
		63	42	no	.	.	5	47
		64	42	no	.	.	5	46
		65	42	no	.	.	5	45
		66	42	no	.	.	5	44
		67	42	no	.	.	5	43
		68	43	no	.	.	5	42
		69	44	no	.	.	5	41
		70	44	no	.	.	5	40
		71	45	no	.	.	5	39
		72	45	no	.	.	5	38
		73	46	si	0.973	0.926	6	37
		74	46	no	.	.	6	36
		75	46	no	.	.	6	35
		76	46	no	.	.	6	34
		77	47	no	.	.	6	33
		78	47	no	.	.	6	32
		79	47	no	.	.	6	31
		80	47	no	.	.	6	30
		81	49	no	.	.	6	29
		82	49	no	.	.	6	28
		83	50	no	.	.	6	27
		84	51	no	.	.	6	26
		85	51	no	.	.	6	25
		86	52	no	.	.	6	24
		87	52	no	.	.	6	23
		88	53	no	.	.	6	22
		89	54	no	.	.	6	21
		90	54	no	.	.	6	20

		91	54	no	.	.	6	19
		92	54	no	.	.	6	18
		93	54	no	.	.	6	17
		94	55	no	.	.	6	16
		95	55	no	.	.	6	15
		96	55	no	.	.	6	14
		97	56	no	.	.	6	13
		98	57	no	.	.	6	12
		99	58	no	.	.	6	11
		100	58	no	.	.	6	10
		101	58	no	.	.	6	9
		102	59	no	.	.	6	8
		103	59	no	.	.	6	7
		104	59	no	.	.	6	6
		105	59	no	.	.	6	5
		106	59	no	.	.	6	4
		107	60	no	.	.	6	3
		108	60	no	.	.	6	2
		109	60	no	.	.	6	1
		110	61	no	.	.	6	0
	Negativos	1	1	si	0.982	0.982	1	54
		2	3	si	0.981	0.964	2	53
		3	3	no	.	.	2	52
		4	3	no	.	.	2	51
		5	5	no	.	.	2	50
		6	6	no	.	.	2	49
		7	7	no	.	.	2	48
		8	8	no	.	.	2	47
		9	9	si	0.978	0.943	3	46
		10	9	no	.	.	3	45
		11	10	no	.	.	3	44
		12	10	no	.	.	3	43
		13	11	si	0.976	0.921	4	42
		14	11	no	.	.	4	41
		15	11	no	.	.	4	40
		16	13	si	0.975	0.898	5	39
		17	14	si	0.974	0.875	6	38
		18	15	si	0.973	0.852	7	37
		19	15	no	.	.	7	36
		20	16	si	0.972	0.828	8	35
		21	17	si	0.971	0.805	9	34
		22	18	si	0.970	0.781	10	33
		23	20	si	0.969	0.757	11	32

		24	20	no	.	.	11	31
		25	20	no	.	.	11	30
		26	22	si	0.966	0.732	12	29
		27	23	no	.	.	12	28
		28	23	no	.	.	12	27
		29	24	si	0.962	0.705	13	26
		30	27	no	.	.	13	25
		31	27	no	.	.	13	24
		32	29	no	.	.	13	23
		33	31	no	.	.	13	22
		34	32	no	.	.	13	21
		35	32	no	.	.	13	20
		36	33	no	.	.	13	19
		37	35	no	.	.	13	18
		38	35	no	.	.	13	17
		39	36	no	.	.	13	16
		40	37	no	.	.	13	15
		41	37	no	.	.	13	14
		42	38	no	.	.	13	13
		43	39	no	.	.	13	12
		44	39	no	.	.	13	11
		45	39	no	.	.	13	10
		46	40	no	.	.	13	9
		47	41	no	.	.	13	8
		48	42	no	.	.	13	7
		49	44	no	.	.	13	6
		50	47	no	.	.	13	5
		51	51	no	.	.	13	4
		52	52	no	.	.	13	3
		53	53	no	.	.	13	2
		54	53	no	.	.	13	1
		55	56	no	.	.	13	0

Fuente: Instrumento de recolección de dato

11.3 Anexo 3 (Cartas de autorización de investigación Instituto Guatemalteco de Seguridad Social)



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Departamento de Capacitación y Desarrollo

FORMULARIO PARA SOLICITAR AUTORIZACION DE ESTUDIOS DE TESIS

Guatemala, 25 de Marzo de 2014

Yo Fadiuh Emmanuel Salazar Utona estudiante de la
 Universidad de San Carlos de Guatemala, de la Facultad de
Ciencias Médicas, Medicina y Cirugía, por este medio solicito sea
 autorizado realizar mi trabajo de tesis en la Unidad Oncología Médica
 del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social cuyo tema aprobado es
"Sobrevida de pacientes con cáncer de mama según receptores expresados" Siendo mi asesor
 Institucional Dr. Hugo Raúl Castro Salguero

Comprometiéndome a cumplir con la reglamentación vigente para estudios de investigación,
 así como a entregar 07 ejemplares de la tesis en el Departamento de Capacitación y
 Desarrollo.

(f) Fadiuh Emmanuel Salazar Utona
 Nombre y firma del estudiante

(f) Hugo Raúl Castro Salguero
 Nombre y firma del Revisor (Sello)

(f) Dr. Hugo Raúl Castro Salguero
 MEDICO ADSCRITO DE ONCOLOGIA MEDICA
 CONSULTA EXTERNA IGSS
 COL 4571
 Nombre y firma del Asesor (Sello)

(f) Dr. César Estuardo Hernández M.
 Coordinador de Oncología
 Unidad de Consulta Externa de
 Hematología y Oncología
 COL 9,101
 Nombre y firma de Jefe de Unidad (Sello)

(f) [Firma]
 Nombre y firma del Director de la Unidad (Sello)

USO EXCLUSIVO DEL DEPARTAMENTO DE CAPACITACION Y DESARROLLO

El Departamento de Capacitación y Desarrollo hace constar que la información requerida en
 este formulario (firmado y sellado por el revisor, asesor) ha cumplido a cabalidad, y para los
 usos que al interesado convenga se firma y sella.

Vo.Bo. [Firma]
 Jefe Departamento de Capacitación y Desarrollo



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Departamento de Capacitación y Desarrollo

FORMULARIO PARA SOLICITAR AUTORIZACION DE ESTUDIOS DE TESIS

Guatemala, 14 de Marzo de 2014

Yo Juan Daniel del cid Fratti estudiante de la
Universidad de San Carlos de Guatemala, de la Facultad de
Ciencias Medicas, Medico S. Cirujano, por este medio solicito sea
autorizado realizar mi trabajo de tesis en la Unidad Oncología Medica
del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social cuyo tema aprobado es:
"Sobrevivencia de pacientes con Cáncer de
mama según receptores expresados" Siendo mi asesor
Institucional Dr. Hugo Raúl Castro Salguero.

Comprometiéndome a cumplir con la reglamentación vigente para estudios de investigación,
así como a entregar 07 ejemplares de la tesis en el Departamento de Capacitación y
Desarrollo.

(f) Juan Daniel del cid Fratti
Nombre y firma del estudiante

(f) [Firma]
Nombre y firma del Revisor (Sello)

(f) Dr. Hugo Raúl Castro Salguero
MEDICO ASCRITO DE ONCOLOGIA MEDICA
CONSULTA EXTERNA IGSS
C.O.L. 9571

(f) Dr. César Estuardo Hernández M.
Coordinador de Oncología
Unidad de Consulta Externa de
Enfermedades
C.O.L. 9571
Nombre y firma de Jefe de Unidad (Sello)

(f) [Firma]
Nombre y firma del Director de la Unidad (Sello)

USO EXCLUSIVO DEL DEPARTAMENTO DE CAPACITACION Y DESARROLLO

El Departamento de Capacitación y Desarrollo hace constar que la información requerida en
este formulario (firmado y sellado por el revisor, asesor) ha cumplido a cabalidad, y para los
usos que al interesado convenga se firma y sella.

Vo.Bo. [Firma]
Jefe Departamento de Capacitación y Desarrollo





Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Departamento de Capacitación y Desarrollo

FORMULARIO PARA SOLICITAR AUTORIZACION DE ESTUDIOS DE TESIS

Guatemala, 25 de Marzo de 2014

Yo Gabriel Antonio Rius Rodriguez estudiante de la
Universidad de San Carlos de Guatemala, de la Facultad de
Ciencias Medicas, Medico 8 cirujano, por este medio solicito sea
autorizado realizar mi trabajo de tesis en la Unidad Oncologia Medica

del Instituto Guatemalteco de Seguridad social cuyo tema aprobado es:

"Sobrevivencia de paciente de cancer de mama
según los receptores expresados" Siendo mi asesor

Institucional Dr. Hugo Raúl Castro Salguero

Comprometiéndome a cumplir con la reglamentación vigente para estudios de investigación,
así como a entregar 07 ejemplares de la tesis en el Departamento de Capacitación y
Desarrollo.

(f) [Firma]
Nombre y firma del estudiante
(f) [Firma]
Nombre y firma del Revisor (Sello)

Dr. Hugo Raúl Castro Salguero
MEDICO ADSCRITO DE ONCOLOGIA MEDICA
CONSULTA EXTERNA IGSS
(f) [Firma]
Nombre y firma del Asesor (Sello)
Dr. Cesar Estuardo Hernández M.
Coordinador de Oncologia
Unidad de Consulta Externa de
Enfermedades
I.G.S.S.
(f) [Firma]
Nombre y firma de Jefe de Depto. (Sello)

(f) [Firma]
Nombre y firma del Director de la Unidad (Sello)

USO EXCLUSIVO DEL DEPARTAMENTO DE CAPACITACION Y DESARROLLO

El Departamento de Capacitación y Desarrollo hace constar que la información requerida en
este formulario (firmado y sellado por el revisor, asesor) ha cumplido a cabalidad, y para los
usos que al interesado convenga se firma y sella.

Vo.Bo. [Firma]
Jefe Departamento de Capacitación y Desarrollo



11.4 Anexo 4 (Licencia IBM SPSS statistics grad-pack 21.0™)

IBM SPSS STATISTICS GRAD-PACK 21.0™



Thank you for your purchase.

IBM Spss Statistics 21.0:

Install your program, When prompted enter your following license activation code.

QA W8U62Z4ZWTSPV VXI65P OLE547WH VZYW RL9JE EG BL
H ZCJAL3FLXMS98 5TSDYI7FOE PRR

NOTA: Se han removido dígitos del número de licencia por derecho de propiedad de los investigadores.

