



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**SUB TIPOS MOLECULARES DE CANCER DE MAMA
HOSPITAL SANTA ROSA 2004-2014**

**PRESENTADO POR
CARMEN CORNEJO RAYMUNDO**

**ASESOR
FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
MÉDICA**

**LIMA – PERÚ
2018**



Reconocimiento - No comercial

CC BY-NC

La autora permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**SUB TIPOS MOLECULARES DE CANCER DE MAMA
HOSPITAL SANTA ROSA 2004-2014**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
MÉDICA**

**PRESENTADO POR
CARMEN CORNEJO RAYMUNDO**

**ASESOR
DR. GABRIEL NIEZEN**

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Páginas
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.3.1 Objetivo general	2
1.3.2 Objetivos específicos	2
1.4 Justificación	3
1.4.1. Importancia	3
1.4.2. Viabilidad	4
1.5 Limitaciones	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	10
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	12
3.1 Formulación de la hipótesis	12
3.2 Variables y su operacionalización	12
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	14
4.1 Diseño metodológico	14
4.2 Diseño muestral	14
4.3 Procedimientos de recolección de datos	14
4.4 Procesamiento y análisis de datos	14
4.5 Aspectos éticos	15
CRONOGRAMA	17
FUENTES DE INFORMACIÓN	
ANEXOS	
Anexo 1: Matriz de consistencia	
Anexo 2: Instrumentos de recolección de datos	
Anexo 3: Consentimiento informado (cuando corresponda)	

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

A nivel mundial el cáncer de mama constituye la neoplasia maligna más diagnosticada, superando la cifra del millón de casos por año. Siendo considerada la primera causa mundial de muerte por esta patología.^{1,2} En Latinoamérica también representa el cáncer más frecuente en mujeres y constituye la segunda causa de muerte detrás del cáncer de pulmón.¹

Para GLOBOCAN en Perú es la segunda neoplasia en frecuencia y la tercera en morbilidad luego del cáncer gástrico y de cérvix.² Mientras que para el ASIS es la tercera causa de casos notificados y la quinta causa de mortalidad en mujeres³. En Lima metropolitana representa la primera causa de los nuevos casos de cáncer y se encuentra como cuarta causa de mortalidad en mujeres.⁴ En el Hospital Santa Rosa – pueblo Libre de los casos notificados de cáncer el 56% corresponde al cáncer de mama.⁵

Por mucho tiempo, todos los tumores de mama fueron clasificados según sus características histológicas y considerando además factores clínico patológicos como edad de la paciente al diagnóstico, si está en menopausia o no, el tamaño de la tumoración, el grado histológico, el estadio clínico.^{6,7} Perou et al y posteriormente a Sorlie et al.^{8,9}, lograron identificar subtipos en los tumores de mama, por las características moleculares y clínicas similares que estos tumores tenían, identificando de esta manera 4 subtipos: luminal A, luminal B, HER2 y de tipo basal.¹⁰

Esta clasificación molecular actualmente es usada de forma universal como factor predictivo en los diferentes tratamientos oncológicos, sin dejar de lado la clasificación histopatológica TNM, pues hasta el momento esta sigue estableciendo la conducta dentro de la cada patología.¹¹

En un estudio español se evaluó las implicaciones pronósticas, características clínicas e inmunohistoquímicas realizado por Arrechea, et al, en 272 casos de Cáncer de mama, se identificó 5 subtipos: Tipos basal, HER2, luminal A, luminal B y normal, este autor concluyó los tipos basal y Her2 tienen características histopatológicas e inmunohistoquímicas menos favorables reflejados en la pobre sobrevida y tiempos de recaída menores en comparación a los del tipo luminal que presentan características favorables que mejoran su pronóstico demostrando así que la clasificación del cáncer de mama basada en parámetros inmunohistoquímicos (IHQ) nos permitirá un mejor pronóstico.¹²

En otro estudio se evaluó la sobrevida de pacientes con cáncer de mama subtipo triple negativo realizado por Moraima et, al. Que fue desarrollada en la Unidad Oncológica del IAHULA, Venezuela. Concluyó que la sobrevida libre de enfermedad de este grupo de pacientes llega a superar los 24 meses, reportando recaídas de enfermedad antes de los 40 meses.¹³

En el estudio de Ossa et, al. Experiencia de un centro colombiano donde se determinó la supervivencia global y libre de enfermedad en cada subtipo molecular intrínseco, en una cohorte de 2.200 pacientes portadores de cáncer de mama encontraron altas tasas de Sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad muy parecidas a las reportadas en la literatura mundial.¹⁴

1.1 Formulación del problema

¿Cuáles son los sub tipos moleculares de cáncer de mama del Hospital Santa Rosa entre el 2004 – 2014?.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Conocer los subtipos moleculares de cáncer de mama en pacientes del Hospital Santa Rosa Lima Perú 2004 - 2014.

1.3.2 Objetivos específicos

Identificar el sub tipo molecular más frecuente de Cáncer de Mama en el Hospital Santa Rosa Lima Perú.

Identificación de las características epidemiológicas, clínico-patológicos en relación a cada subtipo molecular de cáncer de mama.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

El departamento de Oncología del Hospital Santa Rosa localizado en el Distrito de Pueblo Libre Lima Perú, creada como entidad descentralizada del INEN el 19 de Diciembre del 2002, es el primer hospital del MINSA que inicia atención del paciente oncológico después del INEN.

Actualmente debido al avance genómico se ha delimitado que existen subtipos moleculares en Cáncer de mama, los cuales difieren en el tratamiento y pronóstico.

En nuestro país se tiene poco conocimiento sobre la prevalencia de cada subtipo molecular, en el estudio presentado por el Dr. Carlos S. Vallejos et al “Clasificación del Cáncer de acuerdo a Marcadores por Inmunohistoquímica”, donde se presentó la distribución de subtipos y asociación clínico patológicas de 1198 pacientes diagnosticadas de Cáncer de mama con tratamiento en el INEN desde el año 2000 al 2002.

El Dr. Gonzalo A. Medina Bueno determinó las características clínicas y las características pronósticas de cada Subtipos molecular de Cáncer de mama en 280 mujeres de Arequipa.

Dado que el Hospital Santa Rosa inició la atención de pacientes con patología de Cáncer de mama desde a partir del año 2002, y se cuenta con registros de inmunohistoquímica que nos permiten realizar este estudio y con los resultados poder extrapolar en otros hospitales de Lima y departamentos de nuestro país, así conocer el subtipo más frecuente, la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad según cada subtipo.

Este estudio es importante porque va a complementar el Trabajo realizado por el Dr. Vallejos en el INEN y nos va permitir tener un registro propio como hospital MINSA.

1.4.2 Viabilidad

Se cuenta con la autorización de la Oficina de Docencia.

Se cuenta con la disponibilidad del autor.

Se cuenta con el acceso a las historias clínicas de las pacientes incluidas en la investigación.

Se cuenta con la base de datos desde el 2004 disponible.

Se cuenta con el apoyo del asesor de la especialidad.

1.5 Limitaciones

Pacientes con Diagnóstico de cáncer de mama comprendidas en Estadio Clínico I, II, III, IV de reciente Diagnóstico en el Hospital Santa Rosa.

Se considerarán pacientes con diagnóstico en el Hospital Santa Rosa, su tratamiento y controles en el Hospital.

Se cuenta con registros desde el año 2004 de los resultados patológicos en la institución.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

Antecedentes

El 2011, se desarrolló una investigación de tipo descriptivo transversal, que incluyó 272 pacientes con cáncer de mama, logrando clasificarlos según subtipos moleculares obtenidos por inmunohistoquímico, analizando las características clínicopatológicas e Inmunohistoquímicas, sus patrones de supervivencia y recaída de estos subtipos, incluyó 272 pacientes, como resultado obtuvo el subtipo de cáncer de mama más frecuentes fue el del tipo luminal A (62,5%), seguido de carcinomas de tipo luminal B (18%), en tercer lugar el subtipo HER2 (9,9%) y por último el subtipo basal (8,4%). Los subtipos que con mayor frecuencia y de forma significativa son bien diferenciados, de pequeño tamaño tumoral, con ganglios axilares negativos, estadio precoz al momento del diagnóstico, con niveles altos de BCL-2 e bajo índice de proliferación con Ki-67 fueron los carcinomas de tipo luminal. Todo lo contrario en el tipo basal y HER2 siendo tumores de mayor tamaño, muy poco diferenciados, con mayor compromiso ganglionar y estadios clínicos más avanzados al momento del diagnóstico, con índices de proliferación altos y Ki 67 alto, tuvieron un peor pronóstico en curvas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión.¹²

El 2012, el autor Carlos A. Castañeda et al. Analizó la distribución y el comportamiento de los sub tipos moleculares en diferente tamaño del tumor del Cáncer de Mama y la variación de subtipo molecular en las lesiones recurrentes, en 1647 pacientes portadores de cáncer de mama invasivo no metastásica y microinvasivo que recibieron tratamiento adyuvante en el Hospital 12 de Octubre (Madrid, España) entre 1997 a diciembre del 2007, con una mediana en 7.2 años de seguimiento los tumores más grandes fueron en mayor frecuencia de subtipo triple negativo, seguido de luminal A y B, el subtipo Her2 son propensos a ser más agresivos independientemente del tamaño primario. El subtipo molecular más frecuente fue luminal B (49%), seguido por Luminal A (29%), TN (13.8%) y HER2 (7.9%). Concluyeron que la tasa de subtipo Triple Negativo es mayor en los

tumores más grandes, los tumores migran a un subtipo de peor pronóstico durante la progresión, los tumores más grandes Luminal A, Luminal B y triple negativo son más agresivos que los tumores pequeños del mismo subtipo el subtipo Her2 aumenta su agresividad a través de la progresión. ¹⁹

El 2012, el autor Milko Garcés et al. Se desarrolló una investigación de tipo cohorte retrospectiva, que incluyó 2047 pacientes portadores de cáncer de mama unilateral que fueron tratadas inicialmente con cirugía radical o conservadora y evaluó la incidencia de recurrencia a los 5 años según el tipo molecular. Sus resultados fueron Luminal A 0.43%, Luminal B 0.94%, triple negativo 2.26%, Her2 2.42%, mientras a distancia en Luminal A 12.41, Luminal B 20.22%, Triple negativo 20.36, Her2 31.72%. Concluyendo que los tipos triple negativo y Her2 tuvieron una recurrencia mayor a nivel local o distante.¹⁵

El 2015, el autor Gabriel Perez-Rodriguez et al. Desarrolló una investigación de tipo retrospectivo, transversal, retrospectivo, transversal y analítico, con un diseño observacional, que incluyó 1,380 pacientes portadores de cáncer de mama luego de realizarles pruebas de inmunohistoquímica se agrupó en 4 subtipos: luminal A, triple negativo, luminal B y HER2.

La investigación determinó la asociación de las características clínicas e histopatológicas del tumor con la edad y los factores de riesgo, los resultados de este estudio mostraron que las pacientes tuvieron un rango de edad de 30 a 86 años, teniendo una media de 53.3 ± 11.4 , la clasificación de los subtipos fue: luminal A (65%), triple negativo (14%), luminal B (12%) y HER2 (9%), en el rango de edad de 50 a 59 años con menopausia tardía de mama derecha, cuadrante superior externo, la etapa II, los ganglios metastásicos y la mastectomía. El trabajo concluyó que el subtipo molecular más frecuente fue el luminal A, y el luminal B con un mejor pronóstico frente a los subtipos triple negativo y HER2.¹⁶

El 2016 el Autor Gonzalo Medina desarrolló un estudio de tipo retrospectivo de 280 mujeres con cáncer infiltrante de mama unilateral en una Red Asistencial Arequipa, Perú entre el 2009 al 2012, dentro de sus objetivos la determinación de las características clínicas y pronósticas del cáncer de mama según los 4 subtipos por inmunohistoquímica, encontró Luminal A (37.5%), Luminal B (31.4%), Her2 (16.4%) y triple negativo (14.6%), concluyendo que los tumores bien diferenciados, ganglios axilares negativos para cáncer, con tamaño tumoral y estadiaje TNM similar fueron el sub tipo Luminal, teniendo a los Her2 y triple negativos en su mayoría tumores pobremente diferenciados.²⁰

El 2014 Atif Ali Hashmi et al. En el Hospital Nacional Liaquat Pakistán en un estudio retrospectivo evaluó la distribución de subtipos moleculares de cáncer de mama su asociación clínico patológica en 1104 casos, encontró que los canceres de mama Luminal A fueron más frecuentes (45.8%), seguido del triple negativo (18.6%), luminal B (17.8%) y Her2 (17.8%), vio una asociación de subtipos de edad, el subtipo Luminal A ocurre a una edad algo mayor, mientras que el triple negativo y Her2 en edad mas joven. El triple negativo fueron de alto grado e índice de proliferación.²¹

En 2015 Carlos Andrés Ossa Gómez et al. En un estudio retrospectivo describió la SG y SLE en cada subtipo molecular por inmunohistoquímica señalando las características clínicas en 2200 pacientes intervenidas quirúrgicamente de Cáncer de Mama en un hospital de Medellín, Colombia, este estudio comprendió desde enero 2008 a diciembre 2012. El resultados que obtuvo de los subtipos fue Luminal A un 37.7%, Luminal B un 48.8% y triple negativos 6.1%, evidenciándose una tasa elevada de tumores receptor hormonal positivo de y una tasa baja de Triple negativo.²²

El 2012 Seho Parque et al, publicó un estudio prospectivo en un Hospital de Corea donde se recogieron tejidos tumorales de 1006 pacientes mastectomizadas entre 1999 y agosto 2005, se obtuvo los resultados: Luminal A 53.1%, Luminal B 21.7%,

Her2 9.0%, y triple negativo 16.2%. los Luminal A los bien diferenciados y con mejor co-expresión de receptores que le Her2 que mostró mayor tamaño y mayor metástasis ganglionar, el triple negativo demostró edad mas temprana al diagnóstico, mayor tamaño, indiferenciación, mayor proliferación y metástasis viscerales frecuentes.²³

El 2013 la Dra. Marcia Carrasco et al, en un estudio observacional descriptivo de 852 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama temprano del Instituto nacional de Enfermedades Neoplásicas comprendidas de enero del año 2000 hasta diciembre del 2005, identificó los factores pronósticos de estas pacientes luego de ser sometidas a cirugía de inicio. El análisis de resultados mostró expresión de RE en un 64.2%, RP en un 52.4% y HER2 en un 18.9% y como fenotipos Luminal A 57,5%, Luminal B 9.5% y Triple negativo 23.6%.²⁴

El 2013 Nicholas K. el at, realizó un estudio de revisión retrospectiva de 375 pacientes de cáncer de mama desde enero 2004 hasta junio del 2012 determinó el pronósticos y las diferentes opciones de tratamiento para cada subtipo molecular de cáncer de mama, con los resultaos clasificó por subtipo de la siguiente manera 25.3% Luminal A, 32% Luminal B, 18.4% Luminal Her2, 6.9% Her2 enriquecido y 17.3 % Triple negativo. Concluyeron que los tumores luminal A tienen menor riesgo de metástasis, mientras que el Her2 luminal el mayor riesgo de metástasis.²⁵

El 2013 M. Pulg- Vives et al, en multicéntrico a partir de diez registros españoles de cáncer analizó la distribución, características clinicopatológicas, tasa de supervivencia relativa y el exceso de riesgo de muerte en 3480 casos de cáncer de mama diagnosticados el 2005 y los clasificó en subtipos moleculares según los resultados. El 68.7% tuvieron el subtipo Luminal A, el 12.5% Luminal B, el 11.8% triple negativo y el 7% Her2 Sobreexpresado. Llegó a la conclusión del valor pronóstico del subtipo molecular persiste a pesar de la edad, estadio y grado histológico. Tumores con receptores hormonales positivos se asociaron con un

mejor pronóstico cuando se compara con Her2 sobreexpresado y triples negativos.²⁶

El 2012 Abuchacra et al, determinó la frecuencia del tipo histológico, sub tipos moleculares y edad en los canceres de mama en un estudio analítico observacional de corte transversal que incluyo 365 mujeres con Cáncer de mama de un laboratorio privado entre 2007 y junio 2012 en San Miguel de Tucumán Argentina, obteniendo los siguientes resultados Luminal A 76%, Basal 15%, Luminal B 6%, Her2 3%.²⁷

2.2 Bases teóricas

En el cáncer de mama, el determinar los receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2 permite la elección de terapias blanco para cada subtipo molecular, de esta manera se obtiene una mejor respuesta al tratamiento dirigido para cada sub tipo de cáncer de mama mejorando el pronóstico, la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de los pacientes.¹⁷

En la familia de los factores de crecimiento existen 4 miembros de receptores del factor de crecimiento epidérmico: EGFR-HER1, HER2, HER3 y HER4, éstos regulando la diferenciación, proliferación y sobrevida de las células mediante la participación en los procesos bioquímicos dentro de la célula. De éstos4 receptores el más estudiado en cáncer de mama es el HER2. En una célula cancerígena puede haber un incremento del número de la proteína HER2, del gen HER2/ neu o ambas, permitiendo que los efectos biológicos sobre las células se vean amplificados al interactuar con los ligandos EGFR, en conjunto con EGFR (HER2). Aproximadamente en el 25% de pacientes con cáncer de mama tendremos la sobreexpresión de la proteína y/o gen HER2. Por inmunohistoquímica se logra determinar la sobreexpresión de HER2, y para determinar el número de copias del gen de HER2/neu, es por FISH y SISH. Este incremento de los receptores HER2 en la células neoplásica facilitará su desarrollo y progresión y activará las diversas vías de señalización intracelular como: MAPK,

Akt, RAS, y STAT's. En la actualidad se cuenta con terapia específica (Blanco) para las pacientes con cáncer de mama HER2 sobreexpresado, el trastuzumab (Herceptin) con aprobación por la FDA, que inhibe la formación de dímeros de HER2 en la membrana celular, siendo la forma activada del receptor HER2; y lapatinib (Tyker), que actúa a nivel del dominio tirosina cinasa del receptor HER2. Estos 2 farmacos solos o en terapia combinada mejoran la sobrevida y el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama HER2 sobreexpresado. Hay evidencia de la correlación entre la expresión de leptina y su receptor HER2.¹⁷

Según los criterios de St Gallen 2013 son 5 fenotipos moleculares en cáncer de mama Luminal A con RE, RP positivo Ki 67 bajo (Menor de 14%) y Her2 negativo, Luminal B Her 2 negativo con RE positivo, RP Positivo negativo o bajo (menor de 20%), Ki 67 alto y Her2 negativo, Luminal B her2 positivo con RE Positivo y Her2 sobreexpresado, cualquier Ki67 y RP, Her2 sobreexpresado con RE y RP Negativo y Her2 Positivo, finalmente triple negativo con RE, RP y Her2 negativo.¹⁸

2.3 Definición de términos básicos

Receptores de Progesterona Positivo (RP+): comprende todas las células que contienen una proteína a la que se unirá la hormona progesterona. Si son RP+ van a necesitar progesterona para su crecimiento y, por lo general, cuando se trata con hormonas inhibitorias dejan de crecer.²⁸

Receptores de Progesterona Negativo (RP-): comprende a las células que no tienen la proteína que se unirá la hormona progesterona. Las células RP- no requieren progesterona para crecer y siguen creciendo cuando se da tratamiento con hormonas que impiden la unión de la progesterona a ella.²⁸

Receptor de Estrógeno (RE+): Son todas las células que tienen una proteína receptora que se une a la hormona estrógeno. Si tienen receptores de estrógeno

positivos necesitan estrógeno en su formación, y crecimiento, y cuando son tratadas con sustancias inhibitorias dejan de crecer y mueren.²⁸

Receptor de estrógeno negativo (RE-): Comprende a las células que no tienen una proteína que se unirá a la hormona estrógeno. Estas células con receptor de estrógeno negativo no necesitan estrógeno para crecer ni se vera interrumpido su crecimiento cuando se trata con hormonas que impiden su unión.²⁸

Herb2: Esta proteína participa en el crecimiento normal de las células. Forman parte de algunos tipos de células cancerosas: mama y los ovarios. Se puede determinar su presencia en la célula cancerígena luego de extraerla del cuerpo es sometida a la prueba de inmunohistoquímica para verificar la presencia del HER2/neu que nos ayudará a decidir el mejor tipo de tratamiento específico.²⁸

Luminal A: cuando el RE y PR es positivo y el Her2 es negativo. Ki 67 bajo < 14%.¹⁸

Luminal B: cuando el RE es positivo, Her2 negativo y Ki67 Alto, RP negativo. Cuando el RE positivo, el Her2 sobreexpresado, cualquier Ki67 y cualquier RP.¹⁸

Sobreexpresión Her2: Her2 positivo, receptor de estrógenos y progesterona ausentes.¹⁸

Basal Like: “Triple Negativo (Ductal)”, receptor de estrógenos y receptor de progesterona ausente, Her2 Negativo.¹⁸

Sobrevida Global: o tasa de supervivencia general. Es el porcentaje de personas de un estudio o grupo de tratamiento que permanecen vivos desde el diagnóstico, durante el tratamiento del cáncer. La tasa de tasa de supervivencia general es la tasa de supervivencia a 5 años siendo el porcentaje de personas en un estudio o

grupo de tratamiento vivas cinco años después del diagnóstico o inicio del tratamiento.

Sobrevida Libre de Enfermedad: conocida también Sobrevida sin enfermedad (SSE) y supervivencia sin recaída (SSR).

Comprende el período que transcurre después de finalizar un tratamiento para el cáncer durante el cual el paciente permanece sin signos ni síntomas de enfermedad. Esta supervivencia es una manera de comprobar la eficacia de un nuevo tratamiento.²⁸

Tratamiento adyuvante: ó Terapia adyuvante: es el tratamiento administrado tras el tratamiento principal con el objetivo de reducir la probabilidad de recurrencia del cáncer al destruir cualquier resto de células cancerosas residual. Generalmente se refiere a la quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal o la inmunoterapia administrada post cirugía.²⁸

Tratamiento neoadyuvante: ó Terapia neoadyuvante: es el tratamiento administrado antes del tratamiento principal. Puede ser quimioterapia, radioterapia o terapia hormonal administrada generalmente antes de la cirugía para reducir el tamaño tumoral y hacer más simple su extirpación.²⁸

CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

El subtipo Molecular prevalente de Cáncer de Mama en el Hospital Santa Rosa es el Luminal.

El subtipo molecular de Cáncer de mama que tiene mayor sobrevida global es el luminal y el Her2.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por naturaleza	Indicador	Escala de medición	categorías	Valores de la categoría	Medio de verificación
Subtipo molecular en cáncer de mama	Clasificación molecular por expresión de genes que le da variabilidad biológica	Cualitativo	inmuno histoquímica	ordinal	Luminal A	RE y PR (+), Her2 (-), Ki 67 < 14%.	Historia clínica
					Luminal B	RE(+),RP(-) Her2(-), Ki67 > 14%, Si RE(+), Her2 (+), cualquier Ki67 y RP.	
					Her2	Her2 +++	
					Basal (TRIPLE Negativo)	RP (-), RE (-) y Her2 (-)	
Sobrevivida Global	Pacientes vivos al término del período de observación	Cuantitativo	meses	Razón	A 6 meses A 1 año A 2 años A 3 años A 5 años Mas de 5 años.	Defunciones Reniec	

	acción						
Sobrevivida Libre de Enfermedad	Pacientes vivos sin enfermedad durante la observación	Cuantitativo	meses	razón	A 6 meses A 1 año A 2 años A 3 años A 5 años Mas de 5 años.		Historia Clínica

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Investigación cuantitativa, de tipo descriptiva, no experimental, transversal, de forma retrospectiva.

4.2 Diseño muestral

Población Universo

Población: 600 Pacientes con diagnóstico nuevo de cáncer de mama atendidas en el Hospital Santa Rosa – Pueblo Libre.

Población de estudio

Se estudiarán a las 600 pacientes mujeres de todas las edades que fueron derivadas de Cirugía Oncológica con AP confirmatorio de Cáncer de Mama, además cuentan con inmunohistoquímica e iniciaron Tratamiento Neoadyuvante, Adyuvante y seguimiento durante 5 años para determinar el Tiempo de Supervivencia Global, y Tiempo de Vida Libre de enfermedad para cada tipo molecular.

Criterios de selección

Se incluyen a todas las pacientes portadoras de cáncer de mama de reciente diagnóstico que se haya realizado la inmunohistoquímica en el hospital.

4.3 Procedimiento y recolección de datos

Para la obtención de los datos usaremos una ficha de recolección de datos que serán alimentadas a partir de las Historias Clínicas de pacientes atendidas con Cáncer de Mama en el Hospital Santa Rosa en el periodo de 2004 a 2014.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Para realizar el procesamiento de datos se usara el programa SPSS 18.0.

4.5 Aspectos éticos

Se guardara la confidencialidad estricta de los datos de los pacientes en estudio.

Los datos recogidos de las Historia clínicas únicamente serán usados para la investigación.

Se publicaran los resultados para que sirvan de base para estudios futuros.

CRONOGRAMA

Actividades	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic
Planteamiento de problema y Búsqueda de Información	X											
Elaboración del proyecto de investigación		X	X	X								
Corrección del proyecto de Investigación					X	X	X					
Aprobación del proyecto de investigación								X				
Recolección de datos									X	X		
Procesamiento de datos.											X	
Elaboración de informe final												X

FUENTES DE INFORMACIÓN

- (1) Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
- (2) Internacional Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2012. World Health Organization.
- (3) Ministerio de Salud. Análisis de la situación de Cáncer en el Perú, 2013. 40,64.
- (4) Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2010-2012. Vol 5. Instituto nacional de Enfermedades neoplásicas. 25, 31.
- (5) Boletín Epidemiológico del Hospital Santa Rosa, Enero 2018, número 01
- (6) Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969.24: 1071–1080.
- (7) du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW. Invasive lobular carcinomas of the breast—the prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer* 1989;60: 605–609.
- (8) Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747-52.
- (9) Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:10869-74.
- (10) Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *PNAS* 2003;100:8418–8423.
- (11) Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Clasificación molecular y pronóstico molecular del cáncer de mama: listo para su aplicación clínica? *J Clin Oncol* 2005;23:7350-7360.
- (12) Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas, M.A. Arrechea Irigoyen y otros, *An. Sist. Sanit. Navar.* 2011; 34 (2): 219-233.

- (13) Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Drs. Moraima Márquez S*, et, al. Rev Obstet Ginecol Venez 2012;72(3):152-160.
- (14) Supervivencia global y libre de enfermedad según subtipo molecular intrínseco en una cohorte de 2.200 pacientes con cáncer de mama. Experiencia de un centro colombiano. Carlos Andrés Ossa Gómez et, al. Rev.Medica.Sanitas 18 (3): 122-132, 2015.
- (15) Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial. Milko Garces et, al. Carcinomas volumen 2, número 1, Julio 2012.
- (16) Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. Science Direct Cirugía y Cirujanos Volume 83, Issue 3, May-June 2015, Pages 193-198.
- (17) Expresión génica y receptores hormonales en cáncer mamario. “El camino hacia la búsqueda de terapias preventivas”. J. G. Santillán-Benítez, et al, Revista de Medicina e Investigación 2013;1 (1):17-24.
- (18) Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Therapy of Early Breast Cancer 2013. A Goldrith et al, Annals on Oncology 24: 2206-2223, 2013.
- (19) Comportamiento de los subtipos moleculares de cáncer de mama a través de la progresión del tumor. Carlos A. Castañeda, et al, Springer, Clin Oncol Transl (2012) 14: 481 – 485.
- (20) Características Clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. Gonzalo Arturo Medina Bueno. Revista Perú Med Exp Salud Pública. 2016; 34 (3): 472-7.
- (21) Molecular Subtypes of Breast Cancer in South Asian Population by Immunohistochemical Profile and Her2neu Gene Amplification by FISH Technique: Association with other Clinicopathologic Parameters. Artif Ali Hashmi, et al, The Breast Journal, Volume 20 Number 6, 2014 S78-S85.

- (22) Supervivencia global y Libre de enfermedad según subtipo molecular intrínseco en una cohorte de 2.200 pacientes con Cáncer de mama. Experiencia en un centro Colombiano. Carlos A. Ossa Gómez, et al, Rev. Médica. Sanitas 18(3): 122-132,2015.
- (23) Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. Seho Park et al, Elsevier The Breast 21 (2012) 50 – 57.
- (24) Factores pronósticos en cáncer de mama, estadio temprano (I-IIa) sometidos a cirugía como tratamiento de inicio. Marcia Carrasco, et al, Carcinomas Vol3,Num2, Diciembre 2013, pag. 12-18.
- (25) Lymph node involvement in immunohistochemistry – bases molecular classifications of breast cancer. Nicholas K et al, Elsevier Journal of Surgical Research 2013. 1-7.
- (26) Distribution and Prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. M Puig-Vives et al, Gynecologic Oncology 130 (2013). 609-614.
- (27) Relación entre la clasificación según tipos histológico y subtipos moleculares más frecuentes de carcinoma mamario entre los años 2007 y 2012 en San Miguel de Tucumán, Argentina. CIMMEL Ciencia e Investigación Médica estudiantil Latinoamericana, vol 17, num 2 – 2012 pp 76-81.
- (28) Diccionario de Cáncer. Instituto Nacional del Cáncer de los institutos nacionales de la salud de EEUU.

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

TITULO DE INVESTIGACION	PREGUNTA DE INVESTIGACION	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION	HIPOTESIS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACION DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCION
Subtipos moleculares de cáncer de mama Hospital Santa Rosa 2004 - 2014	¿Cuáles son los sub tipos moleculares de cáncer de mama del Hospital Santa Rosa entre el 2004 - 2014?	General: Conocer los subtipos moleculares de cáncer de mama en pacientes del Hospital Santa Rosa Lima Perú 2004 - 2014.	El subtipo Molecular prevalente de Cáncer de Mama en el Hospital Santa Rosa es el Luminal.	Investigación cuantitativa, descriptiva, no experimental, transversal, retrospectivo.	600 pacientes portadoras de cáncer de mama de reciente diagnóstico. SPSS 18.0.	Ficha de recolección de datos.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

“SUBTIPOS MOLECULARES DE CANCER DE MAMA HOSPITAL SANTA ROSA – PUEBLO LIBRE”

1. IDENTIFICACION:

a. HISTORIA CLINICA:

b. APELLIDOS Y NOMBRES:

c. EDAD:

d. FECHA DE DIAGNOSTICO:

2. ENFERMEDAD:

a. TIPO HISTOLOGICO:

- DUCTAL LOBULILLAR OTRO

b. TIPO DE MUESTRA:

- BIOPSIA PIEZA OPERATORIA

c. TIPO DE TRATAMIENTO PREVIO:

- QUIMIOTERAPIA: CIRUGIA: RADIOTERAPIA:

- OTRO:

3. PATOLOGIA: (%)

- RE

- PR

- CERB-2

- KI67%

- OTRO:

4. ADYUVANCIA:

- HORMONOTERAPIA QUIMIOTERAPIA RADIOTERAPIA

- COMBINADO

5. TIEMPO DE RECURRENCIA (MESES)

6. TIEMPO DE SOBREVIDA GLOBAL (MESES)

RESPONSABLE