



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**SOBREVIDA EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON CÁNCER
DE MAMA SEGÚN EL GRUPO MOLECULAR, HOSPITAL
NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO 2010-2012**

PRESENTADA POR
**CLAUDIA ALEJANDRA BERRU YARLEQUE
KATERINE GANELA FLORES VILLOSLADA**

ASESOR
DR. CRISTIAN DÍAZ VÉLEZ

TESIS
PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

CHICLAYO – PERÚ
2020



Reconocimiento - No comercial

CC BY-NC

El autor 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

**SOBREVIDA EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON CÁNCER DE MAMA
SEGÚN EL GRUPO MOLECULAR, HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR
AGUINAGA ASENJO 2010-2012**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR
BERRU YARLEQUE, CLAUDIA ALEJANDRA
FLORES VILLOSLADA, KATERINE GANELA**

**ASESOR
DR. DÍAZ VÉLEZ, CRISTIAN**

**CHICLAYO-PERÚ
2020**

JURADO

Presidente: Dr. Walter Giovanni Espino Saavedra.

Miembro: Dr. Cesar Edgardo Sisniegas Vergara.

Miembro: Dr. Marco Antonio Calderon Espil.

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Índice	iii
Resumen	iv
Abstract	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIALES Y MÉTODOS	3
III. RESULTADOS	6
IV. DISCUSIÓN	12
V. CONCLUSIONES	15
VI. RECOMENDACIONES	16
VII. FUENTES DE INFORMACIÓN	17
ANEXOS	

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la sobrevida en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama según el grupo molecular durante el periodo 2010-2012 en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. **Materiales y métodos:** Estudio tipo cohorte retrospectivo. La muestra estuvo constituida por 208 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama unilateral. Las curvas de sobrevida fueron estimadas con el método Kaplan-Meier y comparadas con la prueba log-Rank. Para estimar el riesgo de fallecimiento se utilizó el modelo de regresión de Cox. **Resultados:** 208 pacientes con cáncer de mama, en las cuales la media de edad fue 55 años, con una mínima de 30 años y una máxima de 89 años. Se clasificó según su inmunohistoquímica en 4 subtipos: Luminal A, Luminal B, Triple negativo y HER2; El promedio de sobrevida en meses fue de 57, 50, 53 y 51 respectivamente. El subtipo más frecuente fue Luminal A con 33,2%, y el menos frecuente HER2 con 12%. En relación al tipo histológico, se encontró 184 pacientes con carcinoma ductal infiltrante, seguido por 6 casos de carcinoma lobulillar infiltrante y en 18 casos correspondieron a otros tipos histológicos **Conclusiones:** la Sobrevida Global (SG) durante el tiempo estudiado fue 77% y el tiempo promedio de sobrevida 51 meses. La sobrevida en el tiempo estudiado según subgrupo molecular fue de 89,5% para Luminal A, 73,6% para Triple negativo, 71,1% para Luminal B y 68% para HER2. Los factores pronósticos asociados a sobrevida fueron el grupo molecular, el estadio TNM, la presencia de ganglios afectados y el tipo de resección quirúrgica.

Palabras claves: Sobrevida global; cáncer de mama; recurrencia. (Fuente DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Objective: To evaluate the survival in patients diagnosed with breast cancer according to the molecular group during the period 2010-2012 in the “Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo”. **Materials and methods:** Retrospective cohort study. The population consisted of 208 patients diagnosed with unilateral breast cancer. Survival curves were estimated with the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. The Cox regression model was used to estimate the risk of death. **Results:** 208 patients with breast cancer, in which the average age was 55 years, with a minimum of 30 years and a maximum of 89 years. It was classified according to its immunohistochemistry into 4 subtypes: Luminal A, Luminal B, Triple negative and HER2; the average survival in months was 57, 50, 53 and 51 respectively. The most frequent subtype was Luminal A with 33.2%, and the least frequent HER2 with 12%. In relation to the histological type, 184 patients infiltrating ductal carcinoma were found, followed by six cases of infiltrating lobular carcinoma and in 18 cases they corresponded to other histological types. **Conclusions:** Overall Survival (SG) during the time studied was 77% and the average survival time 51 months. The survival in the time studied by molecular subgroup was 89, 5% for Luminal A, 73, 6% for Triple Negative, 71, 1% for Luminal B and 68% for HER2. The prognostic factors associated with survival were the molecular group, the TNM stage, the presence of affected nodes and the type of surgical resection.

Key words: Global survival; breast cancer; recurrence. (Source MeSH-BIREME)

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad con alta carga de sufrimiento personal y familiar, siendo un serio problema de salud pública en nuestro país y a nivel global, además del alto costo social y económico para la comunidad [1]. Se estima que a nivel mundial se diagnostican aproximadamente 12,7 millones de casos nuevos por año [2]. Para el 2030, la Organización Mundial de la Salud estima que 21,3 millones de personas desarrollarán la enfermedad y 13,1 millones de personas morirán a causa de esta [2]. Se ha evidenciado que esta tendencia va en aumento sobre todo en los países en vías de desarrollo, donde actualmente se presentan las dos terceras partes de los casos que ocurren a nivel mundial [2].

Según el último reporte GLOBOCAN 2018, el número estimado de casos nuevos de cáncer de mama en el 2018 en todo el mundo es de 2 088 849 (24,2% de todos los cánceres); en el caso del Perú, el número estimado es de 6 985 (19,5% de todos los cánceres) [3]. Así mismo, respecto a la mortalidad estimada en el 2018 a nivel mundial en mujeres con cáncer de mama se reportan 626 679 casos (15% del total de muertes por cáncer en el mundo) y en Perú, se estima 1 858 casos (10,9% del total de muertes por cáncer en el Perú) [3].

Según el análisis de la situación del cáncer en el Perú (ASIS) del año 2013, los departamentos con mayor incidencia de casos notificados de cáncer por año fueron Lima, La Libertad, Lambayeque, Callao y Piura, encontrándose Lambayeque en el tercer lugar [4]. Durante los años 2006-2011, se encontraron 1016 casos registrados de cáncer de mama en mujeres en la región de Lambayeque, siendo el segundo a nivel regional [4]. Respecto a mortalidad por cáncer, Lambayeque se encuentra en séptimo puesto a nivel nacional, con una tasa de 114,7 defunciones por cada 100 000 habitantes [4].

En el Perú, a pesar de haber incrementado el equipamiento de mamógrafos a nivel nacional, la cobertura y calidad de tamizaje en mujeres de 50 a 64 años es baja y por lo tanto los casos de cáncer de mama se diagnostican en etapas avanzadas con pobre sobrevida, esto genera un mayor impacto económico en los pacientes y

familiares que en la mayoría de casos debe abandonar su actividad laboral y a la larga desertar el tratamiento [5].

La sobrevida global es el período a partir de la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, en que los pacientes diagnosticados con la enfermedad todavía están vivos [6], aún no se ha encontrado estudios nacionales publicados respecto a la sobrevida asociada al tipo inmunohistoquímico en cáncer de mama. El estudio más representativo se realizó en Lima en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas (INEN) en el año 2012, en dónde se encontró que el subtipo histológico que presentaba una supervivencia más elevada a los 5 años, era el Luminal A, seguido por el Luminal B [7]. El pronóstico con la sobrevida más baja en el mismo periodo de tiempo era HER2 [7]. En ese mismo estudio, se encontró que la sobrevida global en pacientes con cáncer de mama 5 años después del diagnóstico fue de 73,5% [7]. Revisando los resultados de este estudio con otros a nivel mundial, se puede evidenciar una diferencia respecto a la frecuencia de los subtipos moleculares [2]. En el estudio realizado en INEN, se encontró que el subtipo histológico más frecuente fue Luminal A, seguido por Luminal B. El subtipo menos frecuente era el HER2 [7].

Sobrevida libre de recurrencia es el periodo que transcurre después del tratamiento y en el cual el paciente sobrevive sin signos de la enfermedad en una parte diferente del cuerpo al lugar donde se originó el tumor (es decir, el tiempo sin aparición de nuevas metástasis [8].

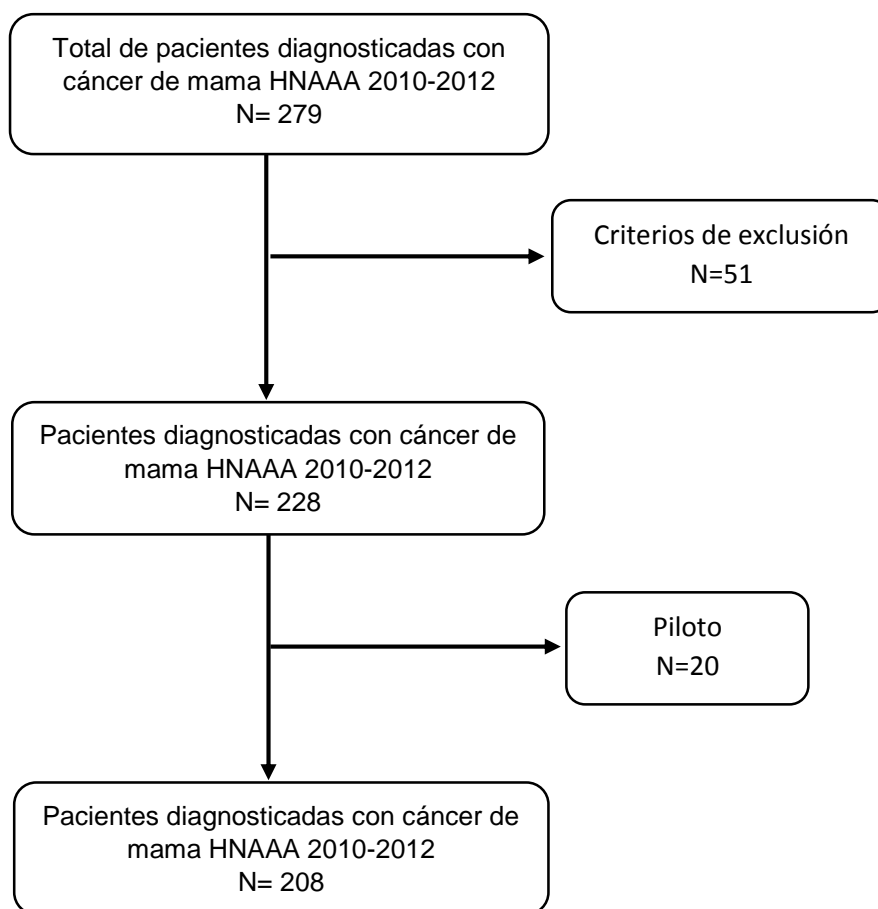
El objetivo principal de este trabajo es estimar la sobrevida en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama según el grupo molecular en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo 2010-2012.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio

Estudio de enfoque cuantitativo no experimental, tipo cohorte retrospectiva. La población a estudiar estuvo constituida por 279 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama unilateral y que contaban con estudio inmunohistoquímico completo en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el período del 1 de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2012. Los pacientes fueron identificados a partir de la base de datos informatizada del servicio de Oncología, mediante la búsqueda por el código CIE-10 para cáncer de mama (C50.9). Posterior a esto, se verificó el diagnóstico de cáncer de mama y el estudio de inmunohistoquímica completo en el informe anatomopatológico obteniendo finalmente la siguiente población

Población: Flujograma de selección de población de estudio



Criterios de selección

Se incluyeron a las pacientes con las características ya descritas, que contaban con diagnóstico anatomopatológico confirmado y con estudio inmunohistoquímico completo (Receptor de estrógenos, receptor de progesterona y receptor de HER2) (Ver anexo 1), también a las que siguieron tratamiento y controles en el mismo hospital y que tuvieron un TNM clínico y/o patológico completo; excluyéndose a las pacientes con metástasis al momento del diagnóstico (Estadio IV), a las que no continuaron sus controles y/o tratamiento en el HNAAA por diferentes causas, aquellas que no contaban con informe anatomopatológico completos o presentaban un diagnóstico previo de cáncer de mama o alguna otra neoplasia, y a las que debutaron con cáncer de mama bilateral. Se excluyó también a pacientes del sexo masculino.

Instrumento

Como técnica de recopilación se elaboró una ficha de recolección que fue evaluada por dos oncólogos clínicos (Revisión por pares) para su evaluación de forma y contenido. Luego de que ambos expertos coincidieron en que la ficha reunía las características necesarias (Juicio de expertos) se concluyó que el instrumento posee validez de contenido. Posterior a su revisión, se tomó nota de los datos solicitados. Esta ficha contaba con 9 apartados: 1) Factores sociodemográficos, 2) Antecedentes, 3) Clínica, 4) Anatomía patológica, 5) Resección quirúrgica, 6) Tratamiento, 7) Control de citas y 8) Sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia (Ver anexo 2). Los datos obtenidos se llenaron mediante las siguientes vías: Resaltando en aquellos apartados con alternativa dicotómica, subrayando las preguntas con opción única, o respondiendo en los apartados sin alternativas.

Posterior a esto, se procedió a realizar una prueba piloto para corroborar la recolección de información necesaria la cual cumpla con los objetivos planteados, para obtener las fuentes de información y como entrenamiento para su adecuado llenado durante la revisión de la historia clínica.

Se revisaron 208 historias clínicas y los datos encontrados fueron registrados en la ficha. A la par de esto, fue necesario recurrir la búsqueda de algunos datos en el Sistema de Gestión Hospitalaria.

Para la recopilación de los datos obtenidos y determinar las medidas de frecuencia se utilizó el programa SPSS versión 22.0. En el análisis de los datos, inicialmente fue hecho un análisis descriptivo de las variables por medio de tablas de distribución de frecuencias. Para analizar el tiempo transcurrido desde el diagnóstico mediante anatomía patológica hasta el evento de interés (fallecimiento) y comparar posibles predictores para su ocurrencia fueron utilizadas las técnicas de análisis de sobrevida. También hay que considerar que, al finalizar el estudio, hubo pacientes que no presentan el suceso y por lo tanto el tiempo hasta su ocurrencia es desconocido: a este grupo de pacientes se le incluye en el grupo de pacientes censurados. Para el análisis de supervivencia se utilizó el estimador Kaplan-Meier, técnica no paramétrica útil para calcular la función de supervivencia individual acumulada a lo largo del tiempo. Para ello se necesitó el tiempo de seguimiento del sujeto (60 meses) y una variable binaria que indica si el tiempo de estudio es completo en el caso de las fallecidas (no censurado) o censurado. Se realizó curvas de sobrevida global del tiempo estudiado y de sobrevida libre de recurrencia, cada cual según subtipo molecular. Para compararlas se utilizó Log-Rank, que nos permitió encontrar si existían diferencias estadísticamente significativas entre ellas usando valor como corte $p < 0,05$.

El análisis de estas curvas junto con la regresión de Cox nos proporcionó el tiempo medio en el que se produjo el evento y la tasa de riesgos instantáneos o Hazard Ratio (HR). Posterior a esto se trabajó con el programa Stata versión 14.2 para determinar si existen diferencias significativas entre ellas. El nivel de confianza usado fue del 95% y el de significancia de 0,05.

El presente trabajo cuenta con la aprobación del comité de ética en investigación del HNAAA. Al tratarse de historias clínicas se guardó la confidencialidad de los datos asignando un código a cada paciente.

III. RESULTADOS

Un total de 208 pacientes fueron incluidas en el estudio. Las pacientes procedían en su mayoría del departamento de Lambayeque seguido por el departamento de Cajamarca. Ambos departamentos abarcan el 77,9% de la población estudiada. La edad media de presentación es de 55 años, con un valor mínimo de 30 años y máximo de 89 años. Así mismo, se evidencia que la mayor cantidad pertenece a pacientes entre los 40 y 60 años con más del 50% de los casos. Se encontró que la edad no fue un factor pronóstico respecto a la sobrevida (HR: 0,9; IC: 0,74-1,33; p=0,68). Las pacientes incluidas recibieron tratamiento correspondiente a cada caso (Quimioterapia, radioterapia y/o terapia hormonal). (Tabla 1)

Tabla 1. Características sociodemográficas y antecedentes de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo 2010 -2012.

Variable		n	%
Lugar de residencia	Lambayeque	135	64,9
	Cajamarca	27	13,0
	San Martin	25	12,0
	Otros	21	10,1
Edad	Menores 40 años	19	9,1
	40-60 años	122	58,7
	Mayores 60 años	67	32,2
Grado de instrucción	Est. superiores	53	25,5
	Secundaria	39	18,8
	Primaria	25	12,0
	Sin estudios	2	1,0
Estado menopaúsico	Post-Menopausia	111	53,4
	Pre- Menopausia	57	27,4
	Peri- Menopausia	18	8,7

El TNM es una escala de estadificación en neoplasias la cual nos ayuda a evaluar el pronóstico, en el caso del presente trabajo, se encontró que el grupo más frecuente fue de paciente con estadificación IIA con 23,6%, seguida del grupo IIB con 19,7%. En forma general, se evidenció que el estadio II es el más frecuente con 43,3%, seguido por el estadio III con 36,6%. Así mismo, se encontró que el TNM al momento del diagnóstico es un factor pronóstico para la sobrevida en cáncer de mama (HR: 3,2; IC: 1,59-6,66; $p < 0,01$), en el cual estadio III presentó peor pronóstico (Tabla 2) (Figura 2).

En relación a la localización se encontró que el mayor porcentaje se ubicó en el cuadrante supero externo con 35,1 %, seguido del cuadrante supero interno con 13,0 %. Así mismo, se evidenció que un 9,1% abarcaban más de un cuadrante de la mama.

De acuerdo al subtipo molecular, el más frecuente fue Luminal A con 33,2%, seguido por Luminal B con 28,3% y Triple Negativo con 27,4%. Finalmente, el subgrupo molecular menos frecuente HER2 con 12%. Se evidenció que este indicador si es factor pronóstico en la sobrevida (HR: 1,3; IC: 1,04-1,78; $p = 0,02$), en el cual subtipo Luminal A presenta mejor pronóstico y a diferencia del subtipo HER2, el cual presenta el peor pronóstico de sobrevida (Tabla 2) (Figura 2).

Sobre el tamaño del tumor, más de la mitad de los casos fueron de 2 a 5 cm, seguido en frecuencia por los tumores menores de 2 cm con 15,9%. Tumores mayores de 5 cm se presentaron en aproximadamente 10% de las pacientes. La mediana del tamaño tumoral fue de 2,5 cm, con un rango de 0,7 a 15 cm. Respecto al tamaño tumoral y los subtipos moleculares, se evidenció que la mayor cantidad de pacientes con tamaño tumoral mayor de 5 cm, pertenecían al grupo triple negativo; de igual manera, las pacientes con tamaño tumoral menor de 2 cm pertenecían en su mayoría al grupo Luminal A. De igual manera se observó que el tamaño tumoral no fue un factor pronóstico para la sobrevida de las pacientes (HR: 1,87; IC: 0,95-3,69; $p = 0,18$) (Tabla 2).

En cuanto a la presencia de ganglios, 39,3% de las pacientes no presentaron ganglios comprometidos al momento del diagnóstico, seguidas por las pacientes

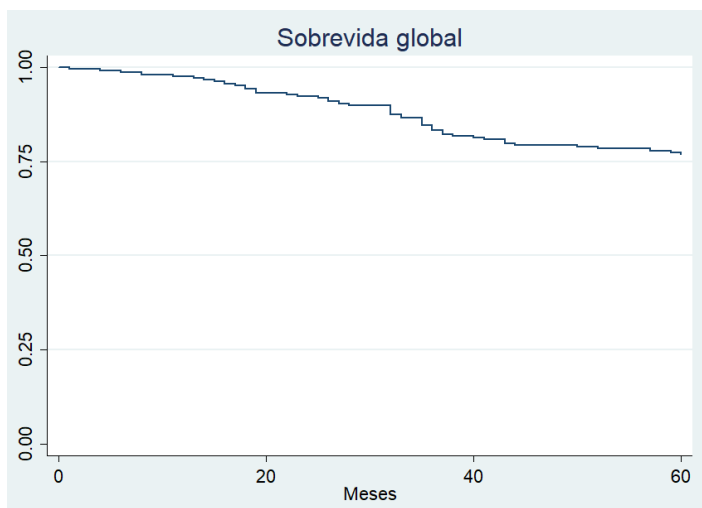
que presentaron de 1 a 3 ganglios comprometidos con 18,4%. El 10% de las pacientes estudiadas presentaron más o igual a 10 ganglios comprometidos al momento del diagnóstico. Así mismo, el compromiso ganglionar en el subtipo Luminal A fue en el 39,1%, en Luminal B fue de 44,6%, en los Triple Negativo fue 39,3% y en HER2 fue 44%. Se encontró que la presencia de ganglios comprometidos al momento del diagnóstico si es un factor pronóstico que influya en la sobrevida de las pacientes (HR: 1,96; IC: 1,43-2,68; $p < 0,01$), en donde las pacientes sin ganglios comprometidos al momento del diagnóstico, presentan mejor pronóstico que pacientes con compromiso ganglionar (Tabla 2) (Figura 2).

En relación al tipo histológico, se encontraron 82,1% pacientes con carcinoma ductal infiltrante, seguido por 6 casos de carcinoma lobulillar infiltrante y en 18 casos correspondieron a otros tipos histológicos. En todos los subtipos moleculares el carcinoma ductal infiltrante fue el subtipo histológico más frecuente. Los carcinomas de tipo lobulillar infiltrante se observó en igual proporción en los subtipos Luminal A, Luminal B y triple negativo (Tabla 2).

Respecto al tipo de intervención quirúrgica, en 115 pacientes se realizó mastectomía y en 70 casos cirugía de conservación. Se encontró que este indicador es un factor pronostico respecto a la sobrevida (HR: 2,4; IC: 1,04-5,65; $p = 0,03$), en donde la mastectomía presenta la peor sobrevida a los 60 meses (Tabla 2) (Figura 2).

Los carcinomas ductales y lobulillares constituyeron el 91,4% del total de pacientes con cáncer de mama, por esta razón, se estableció tres grupos para valoración estadística: Carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante y “otros” en los que se incluye carcinoma mixto ductal lobulillar, carcinoma papilar, carcinoma medular, carcinoma metaplásico y carcinoma mucinoso (Tabla 2).

La sobrevida global a los 5 años de seguimiento fue de 77%, con una media de 51 meses (Figura 1). Se evidenció también que la sobrevida global al 1er año de estudio fue de 97% y 84% al 3er año de estudio. Respecto a cada subgrupo molecular, se evidenció que, si es un factor pronóstico a considerar en la sobrevida de cáncer de mama encontrando que la más alta probabilidad de sobrevida en el



tiempo estudiado fue del subgrupo Luminal A con 89,5%, seguida por triple negativo con 73,6% y Luminal B con 71,1%. El subgrupo HER2 fue el de peor pronóstico de supervivencia global (68%) (Figura 2).

En relación a la supervivencia libre de recurrencia (SLR), se encontró que la SLR en general fue de 88%. En relación a cada subgrupo inmunohistoquímico, se evidenció que más alta SLR fue de Luminal A con 92,8%, seguida por triple negativo con 89,5% y por HER2 con 88,0%. El subgrupo con la más baja SLR fue Luminal B con 80,7%.

Tabla 2. Características clinicopatológicas según subtipos moleculares de las pacientes con cáncer de mama en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo 2010-2012 (n=208).

CDI: Carcinoma ductal infiltrante, CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante, Otros: carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma papilar, carcinoma medular, carcinoma mixto ductal lobulillar.

Características	Total (%)	Luminal A n=67(32,2%)	Luminal B n=59(28,4%)	Triple negativo n=57(27,4%)	HER2 n=25(12%)	p <0,05
Edad						0,68
<40 años	19 (9,1)	4 (5,8)	7 (12,3)	7 (12,3)	1 (4)	
40-60 años	122 (58,7)	34 (49,3)	35 (61,4)	35 (61,4)	18 (72)	
>60 años	67 (32,2)	31 (44,9)	15 (26,3)	15 (26,3)	6 (24)	
Localización						0,08
Izquierda	96 (46,2)	32 (46,4)	23 (40,4)	28 (49,1)	13 (52)	
Derecha	92 (44,2)	32 (46,4)	26 (45,6)	24 (42,1)	10 (40)	
Tamaño Tumor						0,18
< 2 cm	33 (16,1)	19 (27,5)	6 (10,7)	6 (10,7)	2 (8,3)	
2-5 cm	124 (60,5)	43 (62,3)	33 (58,9)	32 (57,1)	16 (66,7)	
>5 cm	20 (9,8)	1 (1,4)	6 (10,7)	11 (19,6)	2 (8,3)	
Núm. Ganglios						<0,01
0 ganglios	81 (39,3)	31 (44,9)	16 (28,6)	27 (48,2)	7 (28)	
1-3 ganglios	38 (18,4)	10 (14,5)	12 (21,4)	10 (17,9)	6 (24)	
4-9 ganglios	25 (12,1)	9 (13)	7 (12,5)	7 (12,5)	2 (8)	
>=10 ganglios	22 (10,7)	8 (11,6)	6 (10,7)	5 (8,9)	3 (12)	
Estadio						<0,01
I	16 (7,7)	11 (15,9)	3 (5,3)	1 (1,8)	1 (4)	
II	90 (43,3)	26 (37,6)	21 (36,8)	39 (52,7)	13 (52)	
III	75 (36,0)	24 (34,7)	22 (38,6)	20 (35,1)	9 (36)	
Histología						
CDI	184 (88,5)	60 (87)	51 (89,5)	49 (86)	24 (96)	
CLI	6 (2,9)	2 (2,9)	2 (3,5)	2 (3,5)	0 (0)	
Otros	18 (8,7)	7 (10,1)	4 (7)	6 (10,5)	1 (4)	
Tipo de operación						0,03
Mastectomía	115 (55,3)	32 (46,4)	30 (52,6)	36 (63,2)	17 (68)	
Conservación	70 (33,7)	29 (42)	18 (31,6)	17 (29,8)	6 (24)	

Figura 1. Curva de Kaplan Meier de sobrevida global de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo 2010 -2012

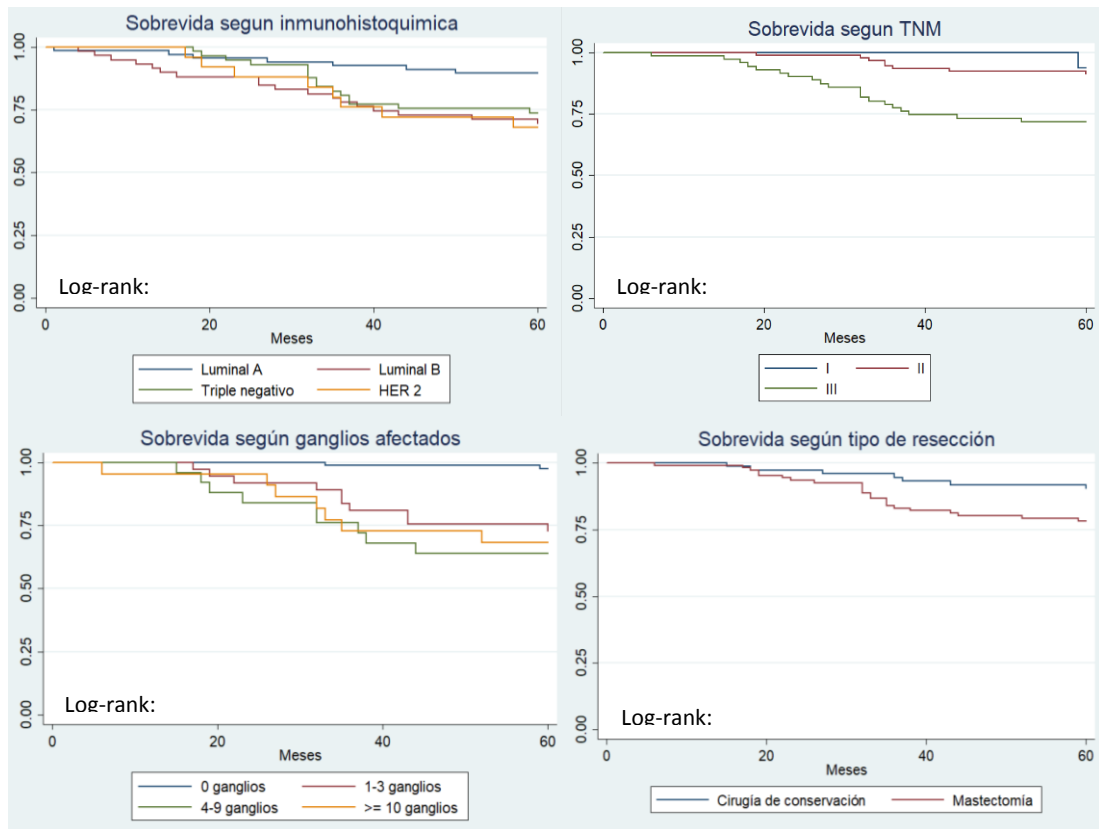


Figura 2. Curvas estimadas de sobrevida global según factores de riesgo para mortalidad en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga 2010-2012.

IV. DISCUSIÓN

Se observó que el fenotipo molecular predominante determinado por inmunohistoquímica en nuestro estudio fue el Luminal A. Esto se asemeja a lo reportado por Medina Bueno et ál. [9] quien encontró en 280 pacientes que la frecuencia más alta es para el subtipo Luminal A seguido por Luminal B, HER 2 y por último el Triple negativo; sin embargo, existen discrepancias con respecto a los dos últimos tipos moleculares, esto se debe a que en nuestro estudio el tipo HER 2 fue el que presentó menor frecuencia. A su vez, esta frecuencia difiere a la encontrada en otros estudios donde se observa que la frecuencia de casos de carcinoma de mama que expresan HER2 es mucho mayor, esto probablemente se deba a que la mayoría de los pacientes de nuestro estudio que expresaron HER2 se encontraban en estadio IV constituyendo uno de los criterios de exclusión y por lo tanto se contaba con menor muestra [10].

Se encontró que el tamaño del tumor es menor en el subtipo Luminal A y el que presentó mayor tamaño fue el Triple negativo. Esto difiere a lo descrito por Medina B et al. En el cual se observó que el subtipo triple negativo presentó un tamaño del tumor en el momento del diagnóstico menor a lo encontrado en nuestro estudio y fue el subtipo HER2 el que presentó un mayor tamaño tumoral [8].

Arrechea Irigoyen et al. En su estudio realizado en España encontró que el subtipo que presentó menor compromiso ganglionar al momento del diagnóstico fue el Luminal A, asimismo también reportó que subtipo con mayor compromiso ganglionar fue el Triple negativo. Al compararlo con nuestro estudio se encontraron diferencias significativas con respecto al subtipo Luminal B donde se observó mayor porcentaje de compromiso ganglionar al momento del diagnóstico. Esta diferencia se podría fundamentar en las características propias que presenta cada población en los diferentes estudios. Por el contrario, al comparar nuestro estudio con el de Medina B et al; el cual fue realizado en Arequipa se observó resultados semejantes, esto puede justificarse por las similares características clínicas de la población [11]. En relación al tipo histológico, fue el carcinoma ductal infiltrante el que presentó mayor incidencia seguido por el carcinoma lobulillar. La mayoría de los autores coinciden con los resultados del presente estudio [9,11-15]. Este hallazgo podría

deberse a que este tipo de tumor es más frecuente en las mujeres postmenopáusicas debido a su mayor agresividad, ya que tienen la tendencia a convertirse en invasivos con más frecuencia caso contrario ocurre en los carcinomas lobulillares que al llegar a la menopausia disminuye su velocidad de crecimiento o presenta regresión [17].

Los resultados muestran que son los pacientes con subtipo Luminal A son las que presentan una mayor sobrevida global a los 5 años del diagnóstico, seguido por el subtipo triple negativo, Luminal B y HER2. Similar resultado se observó en un estudio realizado en INEN con respecto al Luminal A y HER2 [2]. En la mayoría de estudios se observó que el subtipo Luminal A es el que presentó una mayor sobrevida global de todos los fenotipos moleculares de cáncer de mama. [9-16]. El único estudio que no apoya esta afirmación es el realizado por Wang et ál., el cual encontró que fue el subtipo Luminal B el que presentó mayor supervivencia global que el subtipo Luminal A, esto difiere de nuestro estudio ya que los pacientes con subtipo Luminal B se encuentran en el tercer lugar, esto se puede explicar debido a que el mayor porcentaje de pacientes que expresaban este subtipo se encontraba en estadio III [18]. La relación a la mayor sobrevida con los subtipos Luminal A puede explicarse por la predilección de estos tipos de cáncer por el desarrollo de metástasis de hueso y piel, a diferencia de la preferencia de los otros subtipos moleculares que tienen predilección por hacer metástasis a cerebro y pulmón [19]. Sin embargo, al comparar las pacientes con subtipo triple negativo y HER2 se encontró que fue el primero el que presentó menor supervivencia [20] lo cual difiere de nuestro estudio, esto se podría explicar debido a que las pacientes que presentaron subtipo HER2 tenían un estadio avanzado en el momento del diagnóstico.

De acuerdo a los resultados se encontró que el subtipo Luminal A fue el que presento mayor supervivencia libre de recurrencia con respecto a los otros fenotipos y fue el Luminal B en el que se evidenció el menor porcentaje, esto discrepa de la mayoría de estudios [9, 11, 20,21], los cuales describen que son los subtipos carentes de receptores hormonales (triple negativo y HER 2) los que presentan mayor tasa de recaídas. Esto se podría argumentar debido a que en

nuestro estudio la mayor parte la población con de Luminal B se encontraba en estadio III al momento del diagnóstico.

Una de las limitaciones de este trabajo fue el no encontrar los datos completos en las historias clínicas (sobre todo en antecedentes), lo cual influyó para describir si existía alguna asociación entre un antecedente en particular y cada subtipo de cáncer de mama. Otra limitación a considerar es no contar con un historial de seguimiento estricto de la paciente durante el tiempo del estudio, el cual podría ocasionar un valor no esperado en la sobrevida libre de recurrencia.

A pesar de las limitaciones, nuestro estudio presenta importantes fortalezas, en primer lugar, al ser un estudio de tipo de cohortes permite evitar el sesgo de memoria durante la recolección de información además le otorga al estudio una calidad de evidencia científica importante. Además este estudio servirá para brindarle información lo más objetiva posible al paciente la cual repercutirá en la calidad de vida y pronóstico del mismo; a su vez también servirá para buscar nuevas estrategias para mejorar la sobrevida de cáncer de mama en donde se considera interesante la idea de comparar las curvas de sobrevida en esta enfermedad de nuestra región y las curvas encontradas en países en vías de desarrollo y en países del primer mundo, a fin de ubicar en qué posición se encuentra la sobrevida en cáncer de mama en nuestra región.

V. CONCLUSIONES

La sobrevida global (SG) en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama según el grupo molecular durante el periodo 2010-2012 en el HNAAA es de 77%. La más alta probabilidad de sobrevida en el tiempo estudiado fue del subgrupo Luminal A, seguida por triple negativo y Luminal B. El subgrupo HER2 fue el de peor pronóstico de sobrevida global.

Los factores asociados a la sobrevida fueron el subtipo inmunohistoquímico, el estadio TNM, la presencia de ganglios afectados y el tipo de resección quirúrgica.

La sobrevida libre de recurrencia (SLR) global fue de 88,0%. La sobrevida global según su grupo molecular fue en Luminal A con 73,1%, seguida por Luminal B con 67,8% y triple negativo con 63,2%. El subgrupo HER2 fue el de peor pronóstico de sobrevida global con 56,0%.

Las pacientes estudiadas presentaban una media de 55 años. Se evidencio mayor frecuencia en pacientes entre 40-60 años. Así mismo, la mayoría provenía del departamento de Lambayeque. También se encontró que 44% de la población contaba con secundaria o estudios superiores. Respecto al estado menopaúsico, aproximadamente la mitad de las pacientes se encontraba en post-menopausia.

VI. RECOMENDACIONES

Debido a la elevada incidencia y prevalencia del cáncer de mama en nuestro país, resulta importante la necesidad de realizar estudios en los cuales los años de seguimiento sean más largos para así comprobar si se producen modificaciones en los factores pronósticos y si existe alguna diferencia en la sobrevida de los distintos tipos de inmunohistoquímica.

VII. FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Solidoro Santisteban Andrés. Cáncer en el Siglo XXI. Acta méd. peruana [Internet]. 2006 mayo [citado 15 de enero del 2020]; 23(2): 112-118. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172006000200011&lng=es.
2. Payet E. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana Incidencia y Mortalidad 2010 - 2012. 2013.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [citado el 15 de enero del 2020] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.
4. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2013 [Internet]. SINIA | Sistema Nacional de Información Ambiental. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <http://sinia.minam.gob.pe/documentos/analisis-situacion-cancer-peru-2013>
5. Plan nacional para la prevención y control de cáncer de mama en el Perú 2017 – 2021 (Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública) Lima, Lima, Perú. Ministerio de Salud: Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf>
6. Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. [citado el 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
7. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast Cancer Classification According to Immunohistochemistry Markers: Subtypes and Association with Clinicopathologic Variables in a Peruvian Hospital Database. Clinical Breast Cancer. 1 de agosto de 2010; 10(4):294–300.
8. Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. [citado el 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>

9. Bueno GAM. [Clinical and prognostic characteristics of the molecular subtypes of breast cancer determined by immunohistochemistry. Arequipa, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. septiembre de 2017; 34(3):472-7.
10. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, Leeuwen FE van, Wesseling J, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. *PLOS Medicine*. 25 de mayo de 2010; 7(5):e1000279.
11. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. agosto de 2011; 34(2):219–33.
12. Garcés M, Pinto J, Marcelo M, Gómez H. 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. *Carcinos* [Internet]. 2012 [Citado 15 de enero del 2020]; 2(1): 3-12. Disponible en : http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/carcinos/v2n1_2012/pdf/a02v2n1.pdf
13. Ossa A. 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. [citado el 15 de enero de 2020]; Disponible en: <https://n9.cl/ruazn>
14. Urbina C, Isaías M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares por inmunohistoquímica de cáncer de mama en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Unidad de Mastología. Pontificia Universidad Católica del Ecuador [Internet]. 2015 [citado el 15 de enero de 2020]; Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/8577>
15. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol*. abril de 2009; 20(4):628–35.
16. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, Leeuwen FE van, Wesseling J, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate

- a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. *PLOS Medicine*. 25 de mayo de 2010; 7(5): e1000279.
17. Perry F. Carcinoma in situ de seno. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 31 de marzo de 2015; 46(1):11-6.
 18. Wang Y, Sun T, Wan D, Sheng L, Li W, Zhu H, et al. Hormone receptor status predicts the clinical outcome of human epidermal growth factor 2-positive metastatic breast
 19. Bautista-Hernández Y, Rubio-Nava O, Pérez-Villanueva H, González-Avendaño J de J, Portillo-Reyes J, Lujan-Castilla PJ. Resultados en el tratamiento de Cáncer de Mama localmente avanzado en la Unidad de Oncología del Hospital General de México OD. *GAMO*. el 1 de enero de 2012; 11(1):5–17.
 20. Quintana Castanedo L. Cáncer de mama: supervivencia en función de las características inmunohistoquímicas. *Breast cancer : survival based on immunohistochemical factors* [Internet]. el 6 de junio de 2016 [citado el 15 de enero del 2020]; Disponible en:
<https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/8763>
 21. Valle-Solís AE, Miranda-Aguirre AP, Mora-Pérez J, Pineda-Juárez JA, Gallardo-Valencia LE, Santana L, et al. [Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante inmunohistoquímica: Un estudio retrospectivo]. *Gac Med Mex*. 2019; 155(Suppl 1):S50-5.

ANEXOS

Anexo 1: subtipos del cáncer de mama según inmunohistoquímica

Marcadores IHQ	Luminal A	Luminal B	Luminal B HER2+	HER2	Triple Negativo	
					Basal	5NP
RE RP	RE + RP +	RE + RP - o baja expresión	RE+ RP +/-	RE- RP -	RE- RP-	RE- RP-
HER2 y otros	HER2 - Ki67 Bajo (<14%)	HER2 - Ki67 ≥14%	HER2 + Ki67: cualquier valor	HER2 +	HER2- EGFR y/o CK5/6 +	HER2 - EGFR y CK5/6 -
<i>HER2+ incluye sobreexpresión o amplificación</i>						

Fuente: Quintana Castañeda. Breast cancer: survival based on immunohistochemical factors.

Anexo 2: Instrumento

Ficha de recolección de datos: Sobrevida en cáncer de mama según IHQ HNAAA 2010 – 2012

I. Factores sociodemográficos		HC:		DNI:	
1. Fecha de nacimiento:				2. Grado de instrucción:	
3. Lugar de nacimiento:				4. Residencia actual:	
II. Antecedentes					
1. Pre-menopausia/Peri-menopausia/Post-menopausia/ No definido			2. Edad al diagnóstico:		
III. Clínica					
1. Lateralidad	Derecha	2. Localización	SE	IE	3. Tamaño al diagnóstico (cm.)
	Izquierda		SI	II	
IV. Anatomía patológica		Fecha			TNM
1. Resultado					
2. IHQ					
RE	+	-			
RP	+	-			
HER 2	+	-			
V. Resección quirúrgica		Fecha	Tipo histológico		
1. Cuadrantectomía					

2. Mastectomía			
Resección axilar		Nº Ganglios resecaados	Nº Ganglios comprometidos
1. Disección axilar			
2. No disección			

VI. Tratamiento		
1. Hormonal	Si	No
2. Quimioterapia	Si	No
3. Radioterapia	Si	No
VII. Control de citas		
1. Fecha primera cita oncología		
2. Fecha última cita hospital		
3. Tratamiento continua en HNAAA	Si	No

VIII. Sobrevida global /Sobrevida libre de enfermedad		
1. Recurrencia	Si	No
2. Fecha de recurrencia		
3. Órgano de recurrencia		
4. Órganos afectados por recurrencia		
5. Paciente con vida	Si	No
6. Fecha de fallecimiento		

