



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**ROL DE LA EXPRESIÓN DE BCL2 EN LA RESPUESTA A  
TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO  
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA 2018**

PRESENTADA POR  
**EMANUEL JEINS MILLONES SÁNCHEZ**

ASESOR  
**DRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

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

**LIMA – PERÚ  
2019**



**Reconocimiento  
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**Rol de la expresión de BCL2 en la respuesta a tratamiento de  
cáncer de mama triple negativo Hospital Nacional Arzobispo  
Loayza 2018**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN Anatomía Patológica**

**PRESENTADO POR**

**Emanuel Jeins Millones Sánchez**

**ASESOR**

**DRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA, PERÚ**

**2019**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	1
1.1 Descripción del problema	2
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	3
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	4
2.2 Bases teóricas	4
2.3 Definiciones de términos básicos	8
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	9
3.2 Variables y su operacionalización	9
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipos y diseño	11
4.2 Diseño muestral	11
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	11
4.4 Procesamiento y análisis de datos	12
4.5 Aspectos éticos	12
<b>CRONOGRAMA</b>	13
<b>PRESUPUESTO</b>	14
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	15
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción del problema**

La neoplasia maligna de mama es el cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial, representa el 11.6% de casos de cáncer y ocupa el segundo lugar en frecuencia. Su prevalencia incrementada se da tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, siendo en estos últimos la mortalidad más elevada. En nuestro país, el cáncer de mama es el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres, y es la tercera neoplasia causante de mortalidad en este grupo.

El pronóstico y supervivencia de las pacientes afectadas por cáncer de mama es variable, en función a las características del tumor al momento del diagnóstico. En nuestro país, el diagnóstico de esta neoplasia suele venir acompañado de mal pronóstico, principalmente, debido a que la detección no es oportuna.

El tratamiento de esta enfermedad viene definido por el estudio de los factores pronósticos, entre los cuales, además de los ya clásicos (tamaño tumoral, estado ganglionar y metástasis a distancia) se incluyen el tipo histológico y factores moleculares, tales como la expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona), expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER/2/neu) y marcadores de proliferación celular (Ki67). Este estudio permite diferenciar entre grupos (luminal A/B, HER2 y triple negativo), los cuales tienen pronóstico distinto y diferencias a la respuesta al tratamiento, y es el triple negativo el subtipo de peor pronóstico.

Es este último subtipo, el triple negativo, el que menores posibilidades terapéuticas presenta, siendo principalmente la quimioterapia su principal tratamiento. Si bien el porcentaje de triple negativo es bajo, es el tipo de cáncer de mama que más mortalidad reporta, por lo que es necesario hacer mayor investigación en posibles características que permitan identificar nuevas terapias.

La búsqueda de nuevos marcadores biológicos puede ofrecer nuevos objetivos

terapéuticos en el caso de cáncer de mama triple negativo. Entre estos se consideran las proteínas EGFR, AR y Bcl2. De estos, la proteína Bcl2, ha sido considerada como un marcador que otorga un mejor pronóstico y cuya ausencia se considera desfavorable.

## **1.2 Formulación del problema**

¿En qué medida influye la expresión de BCL2 en la respuesta a tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018?

## **1.3 Objetivos**

### **Objetivo general**

Determinar en qué medida influye la expresión de BCL2 en la respuesta al tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018.

### **Objetivos específicos**

Determinar la frecuencia de cáncer de mama en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018.

Determinar el perfil inmunohistoquímico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018.

Determinar la frecuencia de cáncer de mama triple negativo en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en el año 2018.

Determinar la expresión de Bcl2 en cáncer de mama triple negativo en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en el año 2018.

Determinar la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama triple negativo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en el año 2018.

Analizar la relación entre expresión de Bcl2 y respuesta al tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018.

#### **1.4 Justificación**

El presente estudio guarda trascendencia, debido a que el cáncer de mama es una de las primeras causas de muerte en las mujeres a nivel mundial. Dentro de esta enfermedad las pacientes con cáncer de mama triple negativo presentan mayor mortalidad, sin embargo, en este grupo es posible identificar otras características que permitan definir un tratamiento mas personalizado, con mejores resultados. Los resultados esperados permitirán ampliar el estudio a otros tipos de cáncer, cuyo manejo no este del todo esclarecido.

#### **1.5. Viabilidad y factibilidad**

La investigación planteada es viable, debido a que se cuentan con la autorización de la dirección y de los respectivos jefes de servicio en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

El presente estudio es factible, dado que se cuentan con los registros de los canceres de mama reportados por año. De ellos, se han realizado las pruebas para determinar el perfil inmunohistoquímico y se tiene registro de ello. Se cuenta con los recursos económicos y humanos que permitan el desarrollo del estudio sin inconvenientes.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

La expresión de BCL2 ha sido relacionada como un marcador de buen pronóstico en el cáncer de mama. Ayadi EZ et al. en 2017, encontraron que la expresión de dicho gen se relaciona con una mayor supervivencia, particularmente en mujeres jóvenes, en el que se encontró una mayor frecuencia de cáncer de mama triple negativo, también se identificó que solo emplear la clasificación molecular clásica no sería suficiente para establecer una predicción adecuada del pronóstico (1).

Asimismo, en pacientes con expresión positiva de Bcl2 y receptores de estrógeno, Lok SW et al, han encontrado en un ensayo clínico fase 2, que venetoclax, un inhibidor selectivo de Bcl2, tiene una actividad notable en el cáncer de mama metastásico, con un beneficio clínico de 70% y respuesta radiológica en un 40% (2).

En 2018, en estudios de cultivos celulares (3) Lucantoni F et al, demostraron que inhibidores selectivos de Bcl2 disminuyen notablemente la producción de ATP mitocondrial y provocan muerte celular en el cáncer de mama, mas aun si se acompañan de inhibidores de la glicólisis.

Tramm T et al, al realizar una investigación sobre la heterogeneidad interobservador de la evaluación de la expresión de Bcl2 en cáncer de mama, encontraron que dicho marcador se expresa de manera homogénea, a diferencia de Ki 67. Dicho hallazgo permite identificar a Bcl2 como un marcador con gran potencial en el pronóstico del cáncer de mama (4).

En China, se identificó, que la expresión de BCL2 en el cáncer de mama, se podría relacionar con la infección por virus de papiloma humano, sugiriendo un posible papel de dicho virus en la patogénesis del cáncer mamario (5).

Loginov VI et al., en 2017, encontraron que el gen antiapoptótico Bcl2, se expresa con más frecuencia de lo normal en el cáncer de mama, a diferencia de genes proapoptóticos APAF1 y DAPK1, al estudiar muestras mediante la técnica de reacción de cadena de la polimerasa (PCR) (6).



La influencia pronóstica es distinta según el tipo molecular del cáncer de mama. Hwang et al encontraron que la influencia pronóstica del Bcl2 es en gran medida dependiente de otros marcadores, principalmente receptores de progesterona, HER2 y Ki 67. Hubo un impacto pronóstico favorable en los subtipos luminal A y luminal B, por lo que es necesario mayores investigaciones a fin de desarrollar aplicaciones clínicas (7).

El genotipo del gen del BCL2 se asocia con una menor susceptibilidad al cáncer de mama en cultivos celulares, por lo que dicho gen puede ser un marcador molecular apropiado para determinar sensibilidad individual a la progresión al cáncer y en pacientes que ya tienen la enfermedad, ser marcador de buen pronóstico (8).

Min KW et al., al estudiar la correlación entre Ki67 y Bcl2, en 203 casos de carcinoma mamario infiltrante, encontraron que al combinar dichos marcadores, se encuentra asociado significativamente con el grado histológico, estadiaje al diagnóstico y vida libre de enfermedad postratamiento (9).

También, se encontró en una base de datos de 605 casos de cáncer de mama, que la expresión de Bcl2 se asocia a la edad joven, menos grado histológico, bajo nivel de Ki 67, expresión de receptores hormonales y negatividad de HER2, que dan cuenta de un buen pronóstico postratamiento (10).

En una muestra de 52 pacientes, con cáncer de mama triple negativo, tras realizar la detección de Bcl2 mediante Inmunohistoquímica, se encontró que 28 casos fueron positivos, que se asociaron con carcinomas de bajo grado, ganglios negativos y ausencia de invasión linfovascular (11).

Chen LY et al., encontraron que el índice Ki67/Bcl2 se correlaciona significativamente con el pronóstico y sobrevida post tratamiento. Particularmente, Bcl2 se identifica como factor asociado a una mejor respuesta al tratamiento quirúrgico y quimioterápico (12).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Cáncer de mama y su clasificación molecular**

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres y representa un problema de salud pública, puesto que representa el 24% de las neoplasias en mujeres a nivel mundial. Se estima que 1 de cada 10 mujeres lo presentara a lo largo de su vida (13).

La mayoría de los cánceres de mama tienen su origen en una transformación clonal de células epiteliales pertenecientes a los ductos que conforman la unidad ductolobular terminal. El crecimiento de esta neoplasia puede producirse de forma local, extenderse vía linfática o a través de los vasos sanguíneos, y se produce metástasis local o a distancia (14).

En su clasificación histológica, la gran mayoría de los cánceres de mama son carcinomas, otros tipos menos frecuentes son linfomas, sarcomas y melanomas; asimismo, metástasis de cánceres de otras localizaciones.

Dentro los carcinomas se diferencian los tipos ductal, lobulillar, medular, tubular, mucinoso, micropapilar, papilar y enfermedad de Paget. El sistema de Bloom Richardson es el más empleado en la valoración del grado histológico, donde se consideran pleomorfismo, índice mitótico y la formación de tubos. Dicho sistema se encuentra limitado por la variabilidad interobservador entre patólogos (14).

La subclasificación de las neoplasias de mama ha permitido conocer con mayor precisión el pronóstico de los pacientes. Entre dichas herramientas contamos con el proceso genotipificación que ha permitido clasificar dichas neoplasias en subtipos moleculares acordes con la expresión génica. Dicha clasificación los ha subdividido en 4 categorías: Neoplasias luminales A, neoplasias luminales B, sobreexpresión de Erb-B2 y neoplasias de tipo basal (15).

Dentro de esta clasificación, se ha reportado un peor pronóstico en la supervivencia a los 5 años de los tipos basal seguidos por los del subgrupo de sobreexpresión Erb-B2 (16).

No obstante, estos procedimientos son bastante costosos por lo que su realización no es realizada de forma rutinaria en todos los pacientes (17). Por dicho motivo, en la actualidad, se hace uso de marcadores inmunohistoquímicos; puesto que estos han permitido un acercamiento hacia dicha clasificación.

Utilizando el tipo histológico, así como la positividad ante receptores estrogénicos, progestágenos, HER2 y Ki-67 se logra tener una concordancia que puede oscilar entre el 75 y el 90% respecto a la subclasificación molecular y presenta diferencias entre las poblaciones evaluadas (18,19).

Cabe destacar que dicha clasificación no solo permite obtener diferencias entre el pronóstico de cada paciente, sino también permite guiar los distintos esquemas terapéuticos dirigido hacia dichos blancos (19,18).

De ese modo, los tumores con positividad para receptores hormonales, tanto para estrógenos o progesterona, tienen un mejor pronóstico respecto a los otros tipos. Mientras que las neoplasias con negatividad ante receptores hormonales y sin sobreexpresión del gen HER2, son las de peor pronóstico (20,16) y se han asociado a una edad más precoz de aparición, un mayor tamaño tumoral, un grado histológico mayor y un estadio TNM mayor. Dichas características se han evidenciado tanto en estudios en población occidental como oriental (19,21).

Se debe remarcar además que la positividad ante HER2 brinda también un mal pronóstico al paciente y junto al subgrupo anterior se constituyen como las de peor pronóstico, con una reducción de supervivencia a los 5 años y tasa de supervivencia libre de enfermedad. Además, se correlaciona con una menor edad al diagnóstico, un mayor tamaño y grado histológico. Dichos resultados se han encontrado tanto en cohortes de pacientes americanos como chinos (15, 19,22).

Asimismo, la positividad del Ki-67 indica un peor pronóstico por estar asociado directamente a la característica de proliferación de las células tumorales (18). Un estudio además reportó que aún en ausencia de otros marcadores como HER2 positivo, la tasa libre de recurrencia y la supervivencia total son menores a los otros subtipos (23,24).

### **BCL2 y el cáncer de mama**

BCL2 (B-cell chronic lymphocytic leukemia/lymphoma 2, de sus siglas en inglés) es una proteína antiapoptótica, que se expresa ampliamente en diferentes tipos de linfoma. (25) Se expresa en el 75% de los cánceres de mama esta correlacionado con la expresión del receptor de estrógenos (26). En estudios recientes, se ha descrito un papel de dicho receptor en el pronóstico de cáncer de mama. Abdel-Fateh et al han propuesto un sistema de clasificación modificado, que combina el índice mitótico y la positividad al BCL2 que tendría utilidad para el pronóstico (27).

La expresión de dicho gen en cáncer de mama ha sido correlacionada con una mejor supervivencia en carcinomas triple negativo (1,12) y su asociación con los receptores ya conocidos (estrógenos, progesterona, HER-2 y Ki67) permitirían establecer un perfil pronóstico más individualizado, asimismo se tendrían nuevas alternativas terapéuticas (4,7-10).

### **2.3 Definición de términos básicos**

**Carcinoma de mama:** transformación clonal de células epiteliales pertenecientes a los ductos que conforman la unidad ductolobular terminal de la mama (14).

**Receptor de estrógenos:** Grupo de receptores celulares que son activados por la hormona  $17\beta$ -estradiol (28).

**Receptor de progesterona:** Proteína ubicada en el citoplasma celular que es activada por la hormona esteroidea progesterona. (29).

**Receptor HER2:** Receptor 2 del factor de crecimiento epidémico humano, presente en los carcinomas de mama. (25).

**KI67:** Antígeno presente en el núcleo celular, y se encuentra asociada a la proliferación celular. (30).

**BCL2:** proteína antiapoptótica, que se expresa ampliamente en diferentes tipos de linfoma (25).

## CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

La expresión de BCL2 mediante Inmunohistoquímica es un marcador de buen pronóstico en la respuesta al tratamiento de cáncer de mama triple negativo en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018.

### 3.2 Variables y operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa	Años cumplidos	Razon	1-99	Historia clínica
Tamaño del tumor	Medición del tumor efectuada por patólogo	Cuantitativa	Cm	Razón	0-100 cm	Informe anatomía patológica
Estatus ganglionar	Numero de ganglios comprometidos al diagnóstico	Cuantitativa	numero	Razón	0-99	Informe anatomía patológica
Grado histológico	Grado de diferenciación tumoral	Cualitativa	Grado histológico	ordinal	1: Bien diferenciado, 2: Moderadamente diferenciado, 3: Pobremente diferenciado	Informe anatomía patológica
Tipo histológico	Tipo de neoplasia	Cualitativa	Tipo histológico	nominal	1: carcinoma ductal infiltrante N.O.S., 2: carcinoma infiltrante tipo tubular. 3: carcinoma infiltrante tipo cribiforme, 4: carcinoma infiltrante tipo mucinoso, 5: carcinoma infiltrante tipo papilar, 6: carcinoma infiltrante tipo	Informe anatomía patológica

					micropapilar, 7: carcinoma lobular infiltrante 8: enfermedad de Paget N.O.S., 9:otros	
Receptor estrógenos	Expresion del receptor de estrógenos en células tumoraes	Cualitativ a	Receptor estrógenos	nomina l	0: Ausente, 1:Presente	Informe anatomía patologica
Receptor progesterona	Expresion del receptor de Progesterona en células tumoraes	Cualitativ a	Receptor progesterona	nomina l	0: Ausente, 1:Presente	Informe anatomía patologica
Receptor HER2	Expresion del receptor de HER2 en células tumoraes	Cualitativ a	Receptor HER2	nomina l	0: Ausente, 1:Presente	Informe anatomía patologica
Receptor BCL2	Expresion del receptor de BCL2 en células tumoraes	Cualitativ a	Receptor BCL2	nomina l	0: Ausente, 1:Presente	Informe anatomía patologica
Clasificacio n molecular	Resultado de la expresión de los receptores	Cualitativ a	Clasificacio n molecular	nomina l	1:luminal A, 2:Luminal B, 3: tipo basal, 4:Her-2	Informe anatomía patologica
Respuesta al tratamiento	Respuesta al tratamiento	Cualitativ a	Respuesta al tratamiento	nomina l	Buena / mala	Informe anatomía patologica

## CAPITULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Tipos y diseño

La presente investigación será de tipo observacional, analítica, longitudinal y retrospectivo.

### 4.2. Diseño muestral

**Población universo:** Pacientes mujeres con diagnóstico de carcinoma mamario en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en el año 2018.

**Población de estudio:** Pacientes mujeres con diagnóstico de carcinoma mamario triple negativo en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en el año 2018.

**Tamaño de la muestra:** Se realizará el análisis de toda la población de estudio.

**Muestreo:** Se revisarán los registros de informes anatomopatológicos de las pacientes con carcinoma mamario del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

### Criterios de selección

### Criterios de inclusión

Paciente mujer atendida en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, con diagnóstico de carcinoma mamario invasivo triple negativo



## **Criterios de exclusión**

Neoplasia de mama de estirpe no epitelial

Datos incompletos en informe anatomopatológico

### **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Se obtendrá el número de los registros de informes anatomopatológicos según el análisis de base de datos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018. Se acudirá al archivo de informes anatomopatológicos de la institución para solicitar los mismos con frecuencia de 10 casos por día de trabajo para el llenado de la ficha de recolección de datos. En caso de no hallarse los datos necesarios, se considerará como dato perdido. Se revisaran las láminas correspondientes a la tumoración, eligiéndose el taco de parafina y lámina ideales para la prueba Inmunohistoquímica BCL2. Con los resultados de dicha prueba, se completarán las fichas de recolección de datos.

### **Instrumentos de recolección y medición de variables**

El instrumento a emplear será una ficha de recolección de datos, la cual será validada por juicio de expertos.

### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Con las fichas ya completadas, se procederá a la tabulación en base de datos electrónica MS Excel; posteriormente, la base de datos generada será exportada al paquete estadístico SPSS V.25 (de prueba) para el análisis estadístico correspondiente.

Se evaluará la normalidad de las variables numéricas por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. De presentar la distribución normal, se emplearán como medidas de resumen la media y desviación estándar, en caso contrario, se empleará mediana y rango intercuartilar. Para el análisis descriptivo de las variables categóricas, se utilizará distribución de frecuencias y porcentajes. En el análisis bivariado, para evaluar la asociación entre las variables categóricas y numéricas con los distintos tipos moleculares se utilizarán las pruebas de Chi cuadrado y exacta de Fisher, según sea necesaria y se estimará el odds ratio en cada caso, con un intervalo de confianza del 95%. Con aquellas variables en las que el intervalo de confianza del odds ratio no incluya la unidad, se desarrollará un análisis multivariado por medio de un modelo de regresión logística binaria.

#### **4.6 Aspectos éticos**

Para el llenado de la ficha de recolección de datos, se empleará una codificación, mediante la cual no será necesario el registro del nombre de cada paciente, por lo que se protegerá su identidad.

## CRONOGRAMA

Pasos	2019 - 2020										
	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SETIEMBRE
Redacción final del proyecto de investigación	X										
Aprobación del proyecto de investigación		X									
Recolección de datos			X	X							
Procesamiento y análisis de datos					X						
Elaboración del informe						X	X				
Correcciones del trabajo de investigación								X	X		
Aprobación del trabajo de investigación										X	
Publicación del artículo científico											X

## PRESUPUESTO

---

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
<b>Material de escritorio</b>	200.00
<b>Tincion inmunohistoquimica</b>	450.00
<b>Empastado de proyecto</b>	50.00
<b>Impresiones</b>	200.00
<b>Logística</b>	300.00
<b>Traslados, comunicaciones</b>	500.00
<b>TOTAL</b>	<b>1700.00</b>

---

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ayadi EZ, Cherif B, Ben Hamed Y, Mokni M, Rebai A, Ayadi H, Jlidi R. Prognostic Value of BCL2 in Women Patients with Invasive Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Dec 25; 19(12):3557-3564.
2. Lok SW, Whittle JR, Vaillant F, Teh CE, Lo LL, Policheni AN, Bergin ART, Desai J, Ftouni S, Gandolfo LC, Liew D, Liu HK, Mann GB, Moodie K, Murugasu A, Pal B, Roberts AW, Rosenthal MA, Shackleton K, Silva MJ, Siow ZR, Smyth GK, Taylor L, Travers A, Yeo B, Yeung MM, Bujak AZ, Dawson SJ, Gray DHD, Visvader JE, Lindeman GJ. A Phase Ib Dose-Escalation and Expansion Study of the BCL2 Inhibitor Venetoclax Combined with Tamoxifen in ER and BCL2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Cancer Discov*. 2018 Dec 5. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1151
3. Lucantoni F, Düsselmann H, Llorente-Folch I, Prehn JHM. BCL2 and BCL(X)L selective inhibitors decrease mitochondrial ATP production in breast cancer cells and are synthetically lethal when combined with 2-deoxy-D-glucose. *Oncotarget*. 2018 May 25;9(40):26046-26063. doi: 10.18632/oncotarget.25433. eCollection 2018 May 25
4. Tramm T, Kyndi M, Sørensen FB, Overgaard J, Alsner J. Influence of intra-tumoral heterogeneity on the evaluation of BCL2, E-cadherin, EGFR, EMMPRIN, and Ki-67 expression in tissue microarrays from breast cancer. *Acta Oncol*. 2018 Jan;57(1):102-106. doi: 10.1080/0284186X.2017.1404128.
5. Wang YW, Zhang K, Zhao S, Lv Y, Zhu J, Liu H, Feng J, Liang W, Ma R, Wang J. HPV Status and Its Correlation with BCL2, p21, p53, Rb, and Survivin Expression in Breast Cancer in a Chinese Population. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6315392. doi: 10.1155/2017/6315392. Epub 2017 Dec 20.
6. Loginov VI, Pronina IV, Burdennyi AM, Pereyaslova EA, Braga EA, Kazubskaya TP, Kushlinskii NE. Role of Methylation in the Regulation of Apoptosis Genes APAF1, DAPK1, and BCL2 in Breast Cancer. *Bull Exp Biol Med*. 2017 Apr;162(6):797-800
7. Hwang KT, Han W, Kim J, Moon HG, Oh S, Song YS, Kim YA, Chang MS, Noh DY. Prognostic Influence of BCL2 on Molecular Subtypes of Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2017 Mar;20(1):54-64. doi: 10.4048/jbc.2017.20.1.54. Epub 2017 Mar 24.
8. Moghaddam SE, Barzegar A, Nikbakhsh N. Study of the regulatory promoter polymorphism (-938C>A) of B-cell lymphoma 2 gene in breast cancer patients of Mazandaran province in Northern Iran. *J Res Med Sci*. 2017 Feb 16;22:21

9. Min KW, Kim DH, Do SI, Pyo JS, Chae SW, Sohn JH, Kim K, Lee HJ, Kim DH, Oh S, Choi SH, Park YL, Park CH, Kwon MJ, Moon KM. High Ki67/BCL2 index is associated with worse outcome in early stage breast cancer. *Postgrad Med J*. 2016 Dec;92(1094):707-714.
10. Eom YH, Kim HS, Lee A, Song BJ, Chae BJ. BCL2 as a Subtype-Specific Prognostic Marker for Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2016 Sep;19(3):252-260.
11. Zubair M, Hashmi SN, Afzal S, Muhammad I, Din HU, Ahmed R. Immunohistochemical Expression of B Cell Lymphoma2 with Clinicopathological Correlation in Triple Negative Breast Cancers in Northern Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3619-22.
12. Chen LY, Tsang JY, Ni YB, Chan SK, Chan KF, Zhang S, Tse GM. Bcl2 and Ki67 refine prognostication in luminal breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Feb;149(3):631-43.
13. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941-1953. doi: 10.1002/ijc.31937. Epub 2018 Dec 6
14. M. Arroyo Yustos, M. Martín Angulo, M. Álvarez-Mon Soto. Cáncer de mama. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. Volume 12, Issue 34 .2017
15. Maciejczyk A. New Prognostic Factors in Breast Cancer. *Adv Clin Exp Med*. 2013; 22(1): 5–15.
16. Dawood S, Hu R, Homes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly J, Colditz GA, Tamimi RM. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 126(1):185-92.
17. Puig-Vives M, Sánchez MJ, Sánchez-Cantalejo J, Torrella-Ramos A, Martos C, Ardanaz E, et al. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. *Gynecologic Oncology* (2013)
18. Kaufmann M, Pusztai L; Biedenkopf Expert Panel Members. Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: Consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer*. 2011; 117(8):1575-82.
19. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast

cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011; 22(8):1736-47

20. Park YH, Lee SJ, Cho EY, Choi YL, Lee JE, Nam SJ, et al. Clinical relevance of TNM staging system according to breast cancer subtypes. *Ann Oncol.* 2011; 22(7):1554-60.

21. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J.* 2009; 15(6):593-602.

22. Su Y, Zheng Y, Zheng W, Gu K, Chen Z, Li G, et al. Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2011, 11:292

23. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006 Jun 7; 295(21):2492-502.

24. Cheang M, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736 – 750.

25. Dabbs D. *Diagnostic Immunohistochemistry.* Fifth Edition. USA. Elsevier. 2019.

26. Ioachim EE, Malamou-Mitsi V, Kamina SA, Goussia AC, Agnantis NJ. Immunohistochemical expression of Bcl-2 protein in breast lesions: correlation with Bax, p53, Rb, C-erbB-2, EGFR and proliferation indices. *Anticancer Res.* 2000;20:4221–4225.

27. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Ball G, Lopez-Garcia MA, Habashy HO, Green AR, Reis-Filho JS, Ellis IO. Proposal for a modified grading system based on mitotic index and Bcl2 provides objective determination of clinical outcome for patients with breast cancer. *J Pathol.* 2010;222:388–399.

28. Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS, Maggi A, Muramatsu M, Parker MG, Gustafsson JA (2006). «International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors». *Pharmacol. Rev.* 58 (4): 773-81

29. Misrahi M, Atger M, d'Auriol L, Loosfelt H, Meriel C, Fridlansky F, Guiochon-Mantel A, Galibert F, Milgrom E (marzo de 1987). «Complete amino acid sequence of the human progesterone receptor deduced from cloned cDNA». *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 143 (2): 740-8

30. Rahmzadeh R, Hüttmann G, Gerdes J, Scholzen T (junio de 2007). "La inactivación de la luz asistida por cromóforos de pKi-67 conduce a la inhibición de la síntesis de ARN ribosomal". *Cell Prolif* . 40 (3): 422-30



## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
ROL DE LA EXPRESIÓN DE BCL2 EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE CÁNCER MAMA TRIPLE NEGATIVO EN PACIENTES DEL HNA EN EL AÑO 2018	¿En qué medida influye la expresión de Bcl2 en la respuesta a tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018?	Objetivo general	Hipótesis general	La presente investigación es de tipo observacional, analítica, longitudinal y retrospectivo.	Población de estudio: Pacientes mujeres con diagnóstico de carcinoma mamario triple negativo en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018.	Ficha de recolección de datos
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Determinar en qué medida influye la expresión de BCL2 a la respuesta al tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018.</li> </ul>	<p>La expresión de BCL2 mediante Inmunohistoquímica es un marcador de buen pronóstico a la respuesta al tratamiento de cáncer de mama triple negativo en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018.</p>			
		Objetivos específicos			<p>Con las fichas y completadas, se procederá a la tabulación en base de datos electrónica MS Excel, posteriormente base de datos generada será exportada al paquete estadístico SPSS V.20 (de prueba) para el análisis estadístico correspondiente.</p> <p>Se evaluará la normalidad de variables numéricas por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. De presentar la distribución normal, se emplearán como medidas de resumen la media y desviación estándar, en caso contrario, se empleará media y rango intercuartil. Para el análisis descriptivo de variables</p>	

		<p>Loayza, en el año 2019</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Determinar la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama triple negativo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en el año 2019</li> <li>•Analizar la relación entre expresión de Bcl2 y respuesta al tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2019</li> </ul>			<p>categóricas se utilizará distribución de frecuencias y porcentajes. En análisis bivariado para evaluar la asociación entre las variables categóricas y numéricas con distintos tipos moleculares se utilizarán las pruebas de Chi cuadrado y exacto de Fisher, según sea necesaria y estimará el odds ratio en cada caso con un intervalo de confianza del 95%. Con aquellas variables en las que el intervalo de confianza del odds ratio no incluya la unidad, se desarrollará un análisis multivariado por medio de un modelo de regresión logística binaria</p>	
--	--	--	--	--	--	--

## 2. - Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
Fecha de llenado:	_____	Número de HC _____
Edad:	_____	
<b>FACTORES ANATOMOPATOLÓGICOS</b>		
Tamaño del tumor:	_____	
Clasificación T (TNM)	_____	
Estatus ganglionar:	_____	
Clasificación N (TNM)	_____	
Grado Histológico:	1	2 3
Tipo histológico:	_____	
<b>INMUNOHISTOQUÍMICA</b>		
	Positivo/negativo	Cruces
Receptor de estrógenos	_____	_____
Receptor de progesterona	_____	_____
Her-2-neu	_____	_____
Bcl2	_____	_____
<b>PRONÓSTICO</b>		
Clasificación molecular	_____	
Clasificación AJCC	_____	