

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO

PERFIL MOLECULAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DEL
HOSPITAL III ESSALUD JOSÉ CAYETANO HEREDIA PIURA 2015-2017

AUTORA: HELLEN DE LOURDES MARAVI RUIZ

ASESOR: DR. JORGE ALIAGA CAJÁN

PIURA – PERÚ

2020

DEDICATORIA

ESTA INVESTIGACIÓN SE LA DEDICO A MIS PADRES MARY Y ANGEL POR SU AMOR, ACOMPAÑAMIENTO Y ESFUERZO DE TODOS ESTOS AÑOS QUE ME HAN PERMITIDO LLEGAR HASTA AQUÍ Y MOSTARME EL CAMINO A LA SUPERACIÓN.

A MIS HERMANOS AARÒN Y BRYANA, POR SIEMPRE ACOMPAÑARME Y OFRECERME SU APOYO ABSOLUTO.

Y DE UNA MANERA ESPECIAL SE LO DEDICO A MI HIJO MATHIAS QUE ES MI MAYOR INSPIRACIÓN, MI FUERZA DEL DÍA A DÍA.

FINALMENTE LE DEDICO A MI PAREJA DEYNER PORQUE EN TODOS ESTOS AÑOS HE TENIDO SU AMOR Y APOYO INCONDIONAL.

A MIS DOCENTES DE LA ESCUELA DE MEDICINA HUMANA, POR HABER COMPARTIDO SUS CONOCIMIENTOS A LO LARGO DE MI PREPACIÓN.

AGRADECIMIENTOS

EN PRIMERA INSTANCIA, LE RECONOZCO A DIOS POR DARME LA VIDA Y UNA FAMILIA ASOMBROSA, QUIENES HAN CREIDO EN MI SIEMPRE, ENSEÑÁNDOME EL SIGNIFICADO DE SUPERACIÓN, HUMILDAD, SACRIFICIO Y EL VALOR DE TODO LO QUE DISFRUTO.

MI QUERIDO HIJO MATHIAS, EL MEJOR REGALO QUE ME HA DADO DIOS, AGRADECERLE POR CADA MOMENTO DE FELICIDAD A SU LADO, ESA ENERGÍA NECESARIA PARA SEGUIR MIS PROPÓSITOS.

GRACIAS A MI PAREJA POR SIEMPRE ACOMPAÑARME Y ESTAR JUNTO A MI HIJO PARA ALENTARME A SEGUIR EN ESTE CAMINO.

AGRADECER A MI ASESOR EL DR. JORGE ALIAGA QUE ES PARTE DE ESTE TRABAJO, GRACIAS POR SUS APORTES, CONOCIMIENTOS, PACIENCIA Y ACOMPAÑAMIENTO EN ESTE TIEMPO.

TITULO DE LA TESIS EN ESPAÑOL:

PERFIL MOLECULAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DEL HOSPITAL III ESSALUD JOSÉ CAYETANO HEREDIA PIURA 2015-2017

TITULO DE LA TESIS EN INGLES:

MOLECULAR PROFILE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER OF HOSPITAL III ESSALUD JOSÉ CAYETANO HEREDIA PIURA 2015-2017

AUTOR: HELLEN DE LOURDES MARAVI RUIZ

ASESOR: DR. JORGE ALIAGA CAJÁN

INSTITUCIÓN DE ESTUDIO: HOSPITAL JOSE CAYETANO HEREDIA

CORRESPONDENCIA:

Nombres y apellidos: Hellen de Lourdes Maravi Ruiz

Dirección: Urbanización Bello Horizonte Mz A2 Lote 14 II etapa

Teléfono: +(51) 944885883

Email: bryanamaravi @hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre el perfil molecular, status menopáusico y premenopáusico en pacientes con cáncer de mama del hospital III ESSALUD José Cayetano Heredia Piura 2015-2017 **Metodología:** Estudio analítico, correlacional, retrospectivo y de corte transversal; la muestra fue determinada por 155 pacientes con cáncer de mama de una población de 277 pacientes la misma que se determinó según programa Epi Info **Resultados:** la edad promedio fue de 57.2 años (DE: 0.87), el perfil molecular que se encontró predominante fue el luminal con 64 casos (26 luminal A y 38 luminal B) en un 49.29 % y el triple negativo presentándose en el 29.68% de las pacientes. No se encontró asociación entre menopausia con los diferentes tipos de perfil molecular. En el análisis multivariado se encontró que la menopausia aumenta en 1.6 veces la razón de prevalencia de presentar cáncer de mama luminal B ($p < 0.01$, RPa: 1.6 IC=1.35-1.99). Por otro lado, la menopausia aumenta en 1.5 veces la razón de prevalencia de cáncer de mama con perfil molecular triple negativo ($p < 0.01$, RPa 1.5 IC=1.2-1.9). La pre menopausia se encuentra asociado a tipo de cáncer Luminal A ($p = 0.008$) y la pre menopausia aumento en 2.7 veces la razón de prevalencia de cáncer luminal A ($p < 0.01$ RPa 2.7 IC=1.72 – 4.2)

Conclusión: No existe asociación entre el perfil molecular y el status menopáusico en pacientes con cáncer de mama. Pero si existe asociación entre pre menopausia y el tipo de cáncer Luminal A

Palabras Clave: Cáncer de mama, perfil molecular, status menopáusico y premenopausia

SUMMARY

Objective: To determine the association between molecular profile, menopausal and premenopausal status in patients with breast cancer from hospital III ESSALUD José Cayetano Heredia Piura 2015-2017. **Methodology:** Analytical, correlational, retrospective and cross-sectional study; The sample was determined by 155 patients with breast cancer from a population of 277 patients, which was determined according to the Epi Info program. **Results:** The average age was 57.2 years (SD: 0.87), the molecular profile that was predominant was the luminal with 64 cases (26 luminal A and 38 luminal B) in 49.29% and triple negative presenting in 29.68% of the patients No association was found between menopause with the different types of molecular profile. In the multivariate analysis, it was found that menopause increases the prevalence rate of presenting luminal breast cancer B 1.6 times ($p < 0.01$, RPa: 1.6 CI = 1.35-1.99). On the other hand, menopause increases by 1.5 times the prevalence ratio of breast cancer with triple negative molecular profile ($p < 0.01$, RPa 1.5 CI = 1.2-1.9). Pre menopause is associated with Luminal A type of cancer ($p = 0.008$) and pre menopause increased by 2.7 times the prevalence rate of luminal cancer A ($p < 0.01$ RPa 2.7 CI = 1.72 - 4.2).

Conclusion: There is no association between molecular profile and menopausal status in patients with breast cancer. But if there is an association between pre menopause and the type of cancer Luminal A.

Keywords: Breast cancer, molecular profile, menopausal status and premenopause.

1. Introducción

A nivel mundial, el cáncer se ha convertido en la segunda causa responsable de muerte (1,2), teniendo entre todos los tipos de cáncer, al de mama como segundo más frecuente en las mujeres Latinoamericanas (3), en un 25 % (4). Siendo la edad de mayor ocurrencia, en mayores de 50 años, no obstante, un 10% de menores de 40 años también son diagnosticadas (5). Según las últimas investigaciones el cáncer de mama se diagnostica tanto en hombres como en mujeres, siendo en los primeros poco frecuente (6). En nuestro país, el cáncer de mama constituye la segunda neoplasia más diagnosticada, encontrándose, según estadísticas en el 2012, altas tasas de mortalidad en los departamentos de Tumbes, seguidos por nuestra región Piura con un 11,5%, la capital Lima, con la provincia constitucional, así como Lambayeque, La Libertad. (7,8)

Este tipo de cáncer se define como una propagación maligna de las células epiteliales que recubren los conductos o lobulillos de la glándula mamaria. Por lo que se considera una enfermedad clonal; en la que una célula individual convertida alcanzará la capacidad para manifestar su potencial siniestro en su totalidad. (9,10,11). Siendo el más habitual el carcinoma ductal, que principia en el revestimiento de los conductos galactóforos. Asimismo, otro más frecuente es carcinoma lobulillar, que empieza en los lobulillos. (10)

Se puede afirmar que es un cáncer con una variedad de células que la originan; lo que se evidencia en las distintas reacciones que los pacientes tienen frente a los procedimientos. La implicación clínica y relevancia de la categorización molecular, ha permitido describir a las pacientes en distintos grupos pronósticos y considerar cada subtipo como el origen de un sufrimiento distinto, teniendo cada uno un diferente comportamiento clínico respecto a las recidivas y la supervivencia general de las pacientes (12). Se menciona que existe un porcentaje mayor del 70 % que corresponde a hormonodependientes que involucra los subtipos luminales A y B. Posteriormente se identifica un 15 % de aquellos que sobreexpresan la proteína HER2 (HER2-positivo) y por último tenemos al triple negativo, que no expresan ningún tipo de receptor. Además, se conoce que los tumores primarios que progresan a metastásicos simbolizado por un 20 % se pueden convertir de subtipo molecular mediante un estudio de inmunohistoquímica, como podría ser en el caso de que un tumor en un principio era HER2-positivo y posteriormente termina en ser negativo y lo inverso, siendo

de importancia en ambas cuestiones tener en cuenta un cambio del tratamiento (13)

Perou, Sorlie y col., junto a un agrupamiento jerárquico fueron los primeros en demostrar las firmas genómicas del cáncer de mama utilizando micro arreglos de ADN, evidenciando que como mínimo existían cuatro tipos moleculares y que estos se clasificaban teniendo en cuenta la función del análisis de la formulación génica. No obstante, en otros estudios que incluso tenían en cuenta la biología molecular mencionan que existen variaciones entre los tumores con receptores de estrógeno positivos y negativos, demostrando de esta manera que había nuevos subtipos moleculares de este carcinoma que se basaban en RT -PCR (reacción en cadena de polimerasa transcriptasa reversa) o mediante inmunohistoquímica y no sólo en micro arreglos de ADN. Por consiguiente, se traza una realidad más próxima, con el mejor alcance para todas las pacientes involucradas en este carcinoma y al mismo tiempo ser más accesibles en la práctica clínica respecto a las anteriores, gracias al perfil del cáncer de mama dado por el estudio del tumor con marcadores inmunohistoquímicos. (14)

Basándonos en los perfiles de expresión génica encontraremos los siguientes subtipos del carcinoma de mama : 1) Luminal A : siendo el más común , con el inmunofenotipo expresado por el receptor de estrógeno (RE) positivo y /o receptor de progesterona (RP) positivo más el HER2/neu negativo, teniendo un comportamiento menos agresivo , con un mejor pronóstico ,relacionado con el aumento de edad en las mujeres con esta patología sobre todo pacientes menopáusicas al igual que el siguiente subtipo , también se menciona tener un mínimo grado histológico y una buena respuesta hormonal . 2) Luminal B: se considera igual al Luminal A pero con un mal pronóstico comparándolo al anterior, respecto al inmunofenotipo este tiene un RE (receptor de estrógeno) positivo y /o RP (receptor de progesterona) positivo más HER2/neu negativo; pero más frecuente se encuentra un RE positivo /RP negativo. 3) triple negativo o Basal presenta el RE + RP + HER2/neu: negativos, relacionándose con pacientes menores de 40 años y frecuentemente en mujeres pre menopáusicas afroamericanas, con un mayor grado histológico siendo considerado el subtipo agresivo. 4) HER2/neu positivo, es estimado como el menos común a comparación de los anteriores con un riesgo de presentarse en pacientes < 40

años y con un mayor grado histológico. Para poder medir el aumento rápido de las células cancerosas y así saber la probabilidad del crecimiento y la propagación se realiza mediante el punto de corte del Ki-67 que es el 14 % y así poder diferenciar si es Luminal A y Luminal B. (15,16,17) Gracias al estudio realizado en los últimos tiempos respecto a estos genes se puede entender la conducta biológica y así mismo poder especificar el pronóstico y por consiguiente el tratamiento de ciertos pacientes (18)

Respecto al tratamiento de esta patología se muestra ser pluridisciplinario debido a tener manejos regionales como son la cirugía y la radioterapia, y por otro lado un método sistémico que involucra la quimioterapia, terapia encaminada a blancos moleculares y de tipo endocrina (18). Todo esto de basa teniendo en cuenta múltiples factores como, por ejemplo: edad de la paciente (premenopáusica, menopáusica y postmenopáusica), condiciones clínicas y patológicas del tumor inicial, metástasis, afectación ganglionar, entre otros aspectos. (6)

Pérez Rodríguez Gabriel México 2015 (20) en su estudio concluyó en cuanto al más frecuente en primer lugar tenemos el luminal A con un 65 %, seguido del triple negativo que representa el 14 %, luminal B 12 % y por último el tipo HER2 con un 9 %. También mencionan que el tipo Luminal son los de mejor pronóstico en paralelo con los mencionados anteriormente.

Serrano Gómez Silvia Colombia 2013 (21) encontró que el tipo luminal B es el más prevalente en esta región donde se realizó el estudio con un 37,2 %, tipo luminal A con un 26,3 %, seguido del triple negativo o tipo no basal con un 11,6 %, tipo basal 9 %, Her2 representado con 8,6 % y por último no registrable 7,3 %. Al mismo tiempo señaló que el luminal B es de alto riesgo respecto a los tumores que presentan el receptor de estrógeno y que en esta región de Colombia hay mayor prevalencia comparando a las mujeres que presentan este carcinoma de EE. UU. y Europa.

Linares Alberca y otros Jaén 2019 (28) en su tesis incluyeron 64 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, teniendo como resultados 63 % expresaron receptores de estrógenos, 38.9 % expresaron receptores de progesterona, 38.9

% her2 concluyendo de esta manera que más de la mitad de estas pacientes diagnosticadas tienen un perfil inmunohistoquímico favorable.

La presente investigación se justifica ya que permitirá conocer en nuestra región de Piura la relación que existe entre el perfil molecular, status menopáusico y premenopáusico en pacientes con cáncer de mama basándonos en lo mencionado anteriormente y de esta manera entender la conducta biológica del cáncer de mama y, así mismo, especificar el pronóstico y el tratamiento de ciertos pacientes. Es posible puesto que cuento con la habilidad técnica y logística para ejecutarlo.

1.1. **Objetivos**

Objetivo General

Determinar la asociación entre el perfil molecular, status menopáusico y premenopáusico en pacientes con cáncer de mama del hospital III ESSALUD José Cayetano Heredia Piura 2015-2017

1.2. **Objetivos específicos**

- Determinar la frecuencia de los pacientes con cáncer de mama con perfil molecular tipo luminal a, tipo luminal b, her2 y tipo triple negativo a través de las historias clínicas
- Determinar la asociación entre menopausia y los distintos perfiles moleculares de los pacientes con cáncer de mama
- Determinar la asociación entre pre menopausia y los distintos perfiles moleculares de los pacientes con cáncer de mama

2. Material y Método:

2.1.- Diseño de Estudio: Estudio analítico, correlacional, retrospectivo y de corte transversal

2.2.- Población, Muestra y Muestreo:

2.2.1.- Población:

Pacientes diagnosticados con Cáncer de Mama del departamento de Medicina y Unidad de Oncología Médica del Hospital III José Cayetano Heredia EsSalud Piura 2015- 2017.

2.2.1.1.- Criterios de Inclusión:

- Pacientes del sexo femenino diagnosticadas por biopsia o estudio de pieza operatoria de Cáncer de mama que asisten al departamento de Medicina y Unidad de Oncología Médica del Hospital III EsSalud José Cayetano Heredia Piura.
- Pacientes que fueron atendidos en el periodo de 2015-2017
- Pacientes menopaúsicas con rango de edad de 50 – 59 años
- Pacientes premenopáusicas con rango de edad de 40 – 49 años.
- Pacientes dichas historias clínicas se encuentran completas, con letra legible y con diagnóstico claro.
- Pacientes que cuenten con Inmunohistoquímica.

2.2.1.2.- Criterios de Exclusión:

- Pacientes del Departamento de Medicina y Unidad de Oncología Médica con otros diagnósticos diferentes a cáncer de mama
- Pacientes fuera de la fecha establecida para la presente investigación
- Pacientes cuyas historias clínicas se hallan incompletas, con letra ilegible y sin diagnóstico claro.

2.2.2.- Muestra y Muestreo:

-**Unidad de Análisis:** Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama

- **Unidad de Muestreo:** Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama

- **Marco Muestral:** Conjunto de historias clínicas de pacientes con cáncer de mama

-**Método de Elección:** No aleatoria por conveniencia

-**Muestra:** Estuvo determinada por 155 pacientes con cáncer de mama de una población de 277 pacientes la misma que se determinó según programa Epi Info con un índice de confianza al 95% y un margen de error de 5%, con frecuencia

de 65% tomada como referencia del trabajo de investigación de Pérez Rodríguez Gabriel México 2015 (20)

Population survey or descriptive study
For simple random sampling, leave design effect and clusters equal to 1.

		Confidence Level	Cluster Size	Total Sample
Population size:	277	80%	97	97
Expected frequency:	65%	90%	130	130
Acceptable Margin of Error:	5%	95%	155	155
		97%	168	168
Design effect:	1.0	99%	190	190
		99.9%	216	216
Clusters:	1	99.99%	231	231

2.3.- Procedimientos y Técnicas:

2.3.1 Procedimientos:

1. Se requirió el permiso al Director del Hospital para la realización de la presente investigación (Anexo N.º 01)
2. Se elaboró una ficha de registro de recojo de información (Anexo N.º 02)
3. Se solicitaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama al archivo de historias clínicas
4. Para el recojo de información se aplicaron los criterios de selección determinados previamente para la actual investigación.
5. Se elaborará una base de datos en Excel que permita el procedimiento y tabulación de los datos de la información alcanzada de las fichas.
6. Se realizará el análisis de los datos conseguidos en las variables medidas a través del Stata.11
7. Elaborar el informe final.

2.3.2 Técnicas:

- a) **Modelo de Ejecución:** Aplicación de ficha de recolección de datos

b) **Instrumento de Aplicación:** Ficha de recolección de datos

2.4.- Plan de Análisis de Datos:

La información recolectada se ordenó en una base de datos en el programa Excel y luego se trasladó a STATA 11.0, software en el que se realizaron todos los análisis estadísticos. Se realizó un análisis con estadística descriptiva; en el caso de las variables categóricas se estimó la frecuencia y porcentajes de cada una; y para las variables numéricas, se determinó si su comportamiento era normal o no, para estimar media y desviación estándar, o mediana y rangos, respectivamente. Se realizaron pruebas estadísticas bivariadas para encontrar la asociación entre las variables. Para el caso del análisis de la asociación entre las variables se empleó la prueba de chi² o exacta de Fisher. Se realizó un análisis estadístico multivariado. Se obtuvieron las razones de prevalencia crudas (RPC) y ajustadas (RPa), así como sus intervalos de confianza al 95% y los valores p. El valor p se consideró estadísticamente significativo si fue <0,05.

2.5.- Aspectos Éticos:

Se respetó en todo momento la confidencialidad de los encuestados, teniendo presente las normas éticas acerca de la experimentación humana de la Declaración de Helsinki de 1975. Así mismo, se cuenta con la aprobación del Comité de Bioética en Investigación UPAO mediante resolución del comité de bioética N° 080-2020- UPAO.

2.6.- Presupuesto: El presente trabajo se ejecutará con recursos propios del autor, con un monto aproximado de S/ 2 560

2.7.- Limitaciones:

El presente trabajo de investigación presentaría algunas limitaciones para su elaboración y su ejecución en relación a no encontrar información completa respecto a la variable de estudio.

3- Resultados:

Objetivo 01:

Determinar la frecuencia de los pacientes con cáncer de mama con perfil molecular tipo luminal a, luminal b, tipo her2, triple negativo a través de las historias clínicas

Se incluyeron en el estudio a 155 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, la edad promedio fue de 57.2 años (DE: 0.87). Con respecto al perfil molecular se encontró que el predominante fue el luminal con 64 casos (26 luminal A y 38 luminal B) en un 49.29 % y el triple negativo presentándose en el 29.68% de las pacientes. El resto de las variables se exponen en la **Tabla 01**.

Tabla 01. Perfil molecular en pacientes con cáncer de mama del hospital III-1 Essalud Cayetano Heredia Piura 2015-2017

Variables	N	%
Edad	57.2	0.87
Perfil molecular		
Luminal A	26	16.77
Luminal B	38	24.52
HER 2	45	29.03
Triple negativo	46	29.68

Fuente: Ficha de recolección de datos

Objetivo 02:

Determinar la asociación entre menopausia y los distintos perfiles moleculares de los pacientes con cáncer de mama

Se buscó asociar menopausia con los diferentes tipos de perfil molecular. Al análisis bivariado no se encontró asociación entre estas variables y los distintos perfiles moleculares. Estos resultados se muestran en la **Tabla 02**.

Tabla 02. Análisis bivariado de los distintos tipos moleculares de cáncer de mama y la menopausia

Variables	Luminal A		Otros		P
	N	%	N	%	
Menopausia					
Si	15	13.27	98	86.73	0.08
No	11	26.19	31	73.81	
Variables	Luminal B		Otros		P
	N	%	N	%	
Menopausia					
Si	31	27.43	82	72.57	0.2
No	7	16.67	35	83.33	
Variables	HER2		Otros		P
	N	%	N	%	
Menopausia					
Si	30	29.03	83	73.45	0.32
No	15	35.71	27	64.29	
Variables	Triple Negativo		Otros		P
	N	%	N	%	
Menopausia					
Si	37	32.74	76	67.26	0.23
No	9	21.43	33	78.57	

Fuente: Ficha de recolección de datos

Al realizar el análisis multivariado se encontró que la menopausia aumenta en 1.6 veces la razón de prevalencia de presentar cáncer de mama luminal B ($p < 0.01$, RPa: 1.6 IC=1.35-1.99). Por otro lado la menopausia aumenta en 1.5 veces la razón de prevalencia de cáncer de mama con perfil molecular triple

negativo ($p < 0.01$, RPa 1.5 IC=1.2-1.9). Estos resultados se exponen en la **Tabla 03**.

Tabla 03. Análisis Multivariado de los distintos tipos moleculares de cáncer de mama y la menopausia

Variables	Luminal A		p	RPc(IC 95%)	P	RPa(IC95%)
	Si	No				
Menopausia						
Si	15	98	0.08	0.5(0.23-1.1)	0.03	0.5(0.26-0.95)
No	11	31				
Variables	Luminal B		p	RPc(IC 95%)	P	RPa(IC95%)
	Si	No				
Menopausia						
Si	31	82	0.23	1.64(0.72-3.73)	$P < 0.01$	1.6(1.35-1.99)
No	7	35				
Variables	HER2		p	RPc(IC 95%)	P	RPa(IC95%)
	Si	No				
Menopausia						
Si	30	83	0.34	0.74(0.39-1.38)	0.15	0.74(0.49-1.12)
No	15	27				
Variables	Triple Negativo		p	RPc(IC 95%)	P	RPa(IC95%)
	Si	No				
Menopausia						
Si	37	76	0.25	1.5(0.73-3.16)	$P < 0.01$	1.5(1.2-1.9)
No	9	33				

Fuente: Ficha de recolección de datos

Objetivo N° 03

Determinar la asociación entre pre menopausia y los distintos perfiles moleculares de los pacientes con cáncer de mama

Al realizar el análisis bivariado de pre menopausia y los distintos tipos de cáncer se encontró que la pre menopausia se encuentra asociado a tipo de cáncer Luminal A ($p=0.008$) este análisis se muestra en la **Tabla 04**.

Tabla 04. Análisis bivariado de los distintos tipos moleculares de cáncer de mama y la premenopausia

Variables	Luminal A		Otros		P
	N	%	N	%	
premenopausia					
Si	11	33.33	15	12.30	0.008
ONo	22	66.67	107	87.7	
Variables	Luminal B		Otros		P
	N	%	N	%	
premenopausia					
Si	6	18.18	32	26.23	0.49
No	27	81.82	90	73.77	
Variables	HER2		Otros		P
	N	%	N	%	
premenopausia					
Si	10	30.3	35	28.69	0.82
No	23	69.7	87	71.31	
Variables	Triple Negativo		Otros		P
	N	%	N	%	
premenopausia					
Si	6	18.18	40	32.79	0.13
No	27	81.82	82	67.21	

Fuente: Ficha de recolección de datos

Finalmente, al realizar el análisis multivariado se encontró que la premenopausia aumento en 2.7 veces la razón de prevalencia de cáncer luminal A ($p<0.01$ RPa 2.7 IC=1.72 – 4.2) Estos resultados se muestran en la **Tabla 05**.

Tabla 05. Análisis multivariado de los distintos tipos moleculares de cáncer de mama y la premenopausia

Luminal A						
Variables	Si	No	p	RPc(IC 95%)	P	RPa(IC95 %)
premenopausi a						
Si	11	15	0.01	2.7(1.2-5.9)	P<0.01	2.7(1.72-4.2)
No	22	107				
Luminal B						
Variables	Si	No	p	RPc(IC 95%)	P	RPa(IC95 %)
premenopausi a						
Si	6	32	0.4	0.69(0.28-1.65)	0.01	0.69(0.51-0.92)
No	27	90				
HER2						
Variables	Si	No	p	RPc(IC 95%)	P	RPa(IC95 %)
premenopausi a						
Si	10	35	0.87	1.05(0.52-2.13)	0.55	1.05(0.87-1.26)
No	23	87				
Triple Negativo						
Variables	Si	No	p	RPc(IC 95%)	P	RPa(IC95 %)
premenopausi a						
Si	6	40	0.17	0.55(0.23-1.3)	P<0.01	0.55(0.44-0.69)
No	27	82				

Fuente: Ficha de recolección de datos

4- Discusión:

El perfil molecular en una paciente con cáncer determina el nivel de expresión génica dentro del cáncer hibridando el ARN celular con genes conocidos, así mismo, favorece a la comprensión de los procesos genéticos que subyacen al desarrollo del cáncer para fines diagnósticos, pronósticos y predictivo. El presente estudio analítico, correlacional, retrospectivo y de corte transversal muestra la relación entre el perfil molecular, status menopáusico y premenopáusico en los pacientes con cáncer de mama de una población de 277, cuya muestra determinada por 155 pacientes, el sexo predominantemente fue el femenino. Se obtuvo que el perfil molecular más común es el tipo luminal con 41.29 % con predominio del tipo Luminal B (luminal A : 16.77 % y luminal B : 24.52 %) , lo que concuerda con los estudios realizados por Pérez (20) y Serrano (21) quienes concluyeron en sus estudios que el perfil más frecuente es el Luminal (A y B), en el primer estudio se obtuvo un porcentaje de Luminal de 77%, (L.A 65% y L.B 12%)concluyendo que ambos tiene buen pronóstico, en relación al perfil Triple negativo y al HER2; por otro lado en el segundo estudio, se ultimó que el perfil más habitual es el luminal 63.5% a predominio del luminal B (L.A. 26,3% y L.B. 37.2%) , siendo el tipo más prevalente en la población de Colombia, seguidos del Triple negativo. El estudio de Ornelas (24), concluye que de 596 casos, 241 es decir el 40,43% fueron de luminal A y luminal B, 77 (12.91%) mixto, posteriormente se menciona 108 (18.12%) HER2/neu y 170 triple negativo que representa el 28.52%. Asimismo, García (25) en su investigación de supervivencia de aproximadamente 400 pacientes con cirugía en el año 2009 y con un seguimiento inclusive hasta el 2012, concluyó respecto a la distribución de los perfiles moleculares que el tipo Luminal representa un 88.6 % (luminal A :45.8 % , luminal B : 42.8 %) y según los resultados de Mendoza (26) el 50.8 % de casos formularon RE (receptores de estrógenos) , el 44,6 % expresaron RP (receptores de progesterona) que representan al tipo Luminal con mayor frecuencia. Resultados que coinciden con lo sustentado por la Organización Breakcancer (23) en el año 2012, en cuyos estudios muestran que el cáncer de mama luminal A es el perfil más común y tiende a tener mejor pronóstico que los otros tres tipos. El luminal B tiende a tener peor pronóstico que el luminal A, pero excelente pronóstico que los tumores de tipo triple negativo y con exceso de receptores HER2.

En nuestro estudio también se buscó determinar la asociación entre status menopáusico, premenopáusico y los distintos perfiles moleculares de las pacientes con mencionada patología del hospital, ya que la edad es considerada un componente de riesgo asociado al cáncer de mama. El resultado respecto al análisis bivariado de status menopáusico con los diferentes tipos de perfil molecular no encontró asociación entre estas variables, no obstante, al realizar el análisis multivariado se encontró que la menopausia aumenta en 1.6 veces la razón de prevalencia de presentar cáncer de mama luminal B, como sostienen Arrechea (18) y otros, en su publicación Subtipos moleculares del cáncer de mama en 272 sujetos, encontraron que en 33 mujeres, mayores de 50 había relación con el subtipo Luminal B. Asimismo, en este estudio se halló que la menopausia aumenta 1.5 veces la razón de prevalencia de cáncer de mama con perfil molecular triple negativo, lo que también se corrobora en el estudio anteriormente mencionado, en el que de un total de 22 mujeres que presentan el perfil Triple negativo, 19 de ellas se encuentran en el status menopáusico.

Con relación a la asociación entre premenopausia y los distintos perfiles moleculares de los pacientes con cáncer de mama al realizar el análisis bivariado y multivariado se encontró que la premenopausia aumentó en 2.7 veces la razón de prevalencia de cáncer en el tipo luminal A, resultados que no concuerdan con las diferentes investigaciones encontradas, pudiendo tenerse en cuenta que la población en la presente investigación está en mayor proporción en los grupos de Subtipo Luminal B, seguido del Triple negativo.

5. Conclusiones

1. Se contuvieron en el estudio a 155 pacientes con de cáncer de mama, la edad promedio fue de 57.2 años (DE: 0.87).

2. Con respecto al perfil molecular se encontró que el predominante fue el luminal con 64 casos (26 luminal A y 38 luminal B) en un 49.29 % y el triple negativo presentándose en el 29.68% de las pacientes.
3. No se encontró asociación entre menopausia con los diferentes tipos de perfil molecular, pero, la menopausia aumenta en 1.6 veces la razón de prevalencia de presentar cáncer de mama luminal B, y en 1.5 veces la razón de prevalencia de cáncer de mama con perfil molecular triple negativo
4. Se encontró asociación entre pre menopausia a tipo de cáncer Luminal A ($p=0.008$) y la pre menopausia aumenta en 2.7 veces la razón de prevalencia de cáncer luminal A

6- Recomendaciones

- 1.- Concientizar a las mujeres pre menopaúsicas y menopaúsicas la importancia de realizar mamografías y ecografías para una detección temprana y tratamiento oportuno del cáncer de mama
- 2.- Ampliar el estudio de investigación en el tiempo y con más casuística para determinar la prevalencia de estos tipos de cáncer que permitiría a las instituciones de salud brindar el tratamiento adecuado
- 3.- Socializar los resultados con los profesionales especialistas oncólogos para un conocimiento de la realidad local respecto a la frecuencia de los tipos de cáncer de mama
- 4.- Incrementar las actividades preventivo promocionales de la importancia sobre el descubrimiento temprano del cáncer

8. Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Cancer.[Internet].Suiza.Grupo Científico de la OMS.2018.
Disponible en <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Gerencia Central de Prestaciones de Salud. Oficina de Planeamiento e inteligencia Sanitaria. Sistema de Vigilancia en Salud Pública e Inteligencia Sanitaria. [Internet]. EsSalud; 2013.
Disponible en : www.essalud.gob.pe/noticias/boletinepidemiologico2.
3. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de Mama [Internet].Suiza. Grupo Científico de la OMS..2018
Disponible en
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5041%3A2011-breast
4. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2012.
Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
5. Santaballa Ana. Càncer de Mama. [Internet].Sociedad Española de Oncología Mèdica.Madrid.2017
Disponible en :<https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=1#content>
6. Breast Cancer. What is Breast Cancer ?[Internet].España:Breastcancer;2016[actualizada 20 julio del 2018;acceso 24 julio del 2018]
Disponible en
http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/what_is_bc
7. Dirección General de Epidemiología. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013. [Internet]. Ministerio de Salud; 2013.
Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf

8. Equipo Técnico de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer .Plan Nacional de Prevención y Control de Cáncer de Mama en el Perú 21017-1021. [Internet]. Ministerio de Salud; 2017.
9. Lippman M. Càncer de Mama.En: Longo D. , Fauci A. , Kasper D. , et al. Editores. Harrison Principios de Medicina Interna. 18ª ed.EE.UU:Mc Graw Hill;2012.p.754.
10. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama.MINSA.Lima-Perú 2013
Disponible
en:http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/08072014_GU%C3%8DAS_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_C%C3%81NCER_DE_MAMA.pdf
11. American Cancer Society. Acerca del Cáncer de Mama.[Internet]. American Cáncer Society. Estados Unidos.2017 [actualizada 01 agosto del 2017;acceso 15 julio del 2018]
Disponible: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>
12. Ortiz Martinez Fernando. Valor Pronóstico de los niveles de expresión del ARNm de Osteopontina en inmunofenotipos de Cáncer de mama . [Tesis Doctoral]. España . Instituto de Biología Molecular y Celular.2013
Disponible
en:<http://dspace.umh.es/bitstream/11000/1364/1/Tesis%20Doctoral%20-%20Fernando%20Ortiz%20Martinez%20-%20-%20Enero%202013.pdf>
13. Farmacosalud.Cáncer de mama : el tumor luminal B no muta , pero el luminal A puede mutar a B.España. 2016[actualizada 04 agosto del 2016;acceso 1 agosto del 2018]
Disponible en:<http://farmacosalud.com/cancer-de-mama-el-tumor-luminal-b-cambia-pero-el-luminal-puede-cambiar-b/>

14. Revolledo V. , et al. Perfil inmunohistoquímico y la caracterización molecular del carcinoma del mama en una población venezolana. Rev Venez Oncol 2012;24(1):42-51
15. Reigosa Aldo, Hardisson David . Subclasificación de los tipos moleculares de cáncer de mama de acuerdo a la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y evolución. 2016
Disponble en :
<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v57n2/art07.pdf>
16. Cabezón María Auxiliadora. Clasificación molecular del cáncer de mama y su impacto en el control inducido por el hipofraccionamiento. [Tesis Doctoral]. Gran Canaria. 2014
Disponble en:
https://acceda.ulpgc.es:8443/bitstream/10553/11895/2/0699279_000000000.pdf
17. Imigo F. , Mansilla E. , Delama I., et al. Clasificación molecular del cáncer de mama. Artículo de Actualización. Chile 2011;25:67-74
Disponble en : <http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v25n1/art10.pdf>
18. Arrechea M., et al. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. Artículos Originales. España. 2011, Vol 34, Nº 2 , mayo – agosto
Disponble en : <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v34n2/original7.pdf>
19. Arce C, et al. Oncogüa . Càncer de Mama. Instituto Nacional de Cancerología. Mèxico .2011
20. Perez G. Prevalencia de Subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del hospital general regional. [Tesis Doctoral]..Mèxico .Instituto mexicano del seguro social .2015

21. Serrano S, et al. Alta prevalencia del subtipo intrínseco luminal B en mujeres colombianas con cáncer de mama. Rev Colomb Cancerol 2017
22. Marcos Laura. Cáncer de Mama: Definición .[Internet]. 2016. [actualizada 16 octubre del 2017; acceso 1 agosto del 2018]
Disponibile en :http://www.onmeda.es/enfermedades/cancer_mama-definicion-1426-2.html
23. Breast Cancer. El estudio analiza la genética del cancer de mama y encuentra cuatro clases de enfermedad. [Internet]. España: Breastcancer; 2012 [actualizada 25 septiembre del 2012; acceso 24 julio del 2018]
24. Ornelas J, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama: relación con las características clínico-patológicas y el grado histológico en mujeres del noroeste. México 2013; 81:496-507.
25. García H, et al. Supervivencia según el perfil molecular de pacientes con cáncer de mama del instituto de cancerología-clínica las américas. Revista colombiana de cancerología. Colombia. 2013. Volumen 17. p.186
26. Mendoza G. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa. Rev. Med Hered vol. 26. nº 1 Scielo Perú .Lima .2015
27. Rodríguez J. Incidencia de recurrencia local su relación con los subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama. Rev Venez Oncol 2016; 28(3):140-146

28. Linares A. y otros . Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en un hospital de nivel III-1. [Tesis médica].Jaén.Perù.2019

Anexos:

ANEXO 01

Carta de Solicitud a la directora del Hospital III EsSalud José Cayetano Heredia Piura para Autorización del estudio.

“Año del Dialogo y la Reconciliación Nacional “

Dra. Milagritos Sánchez Reto

Directora del Hospital III José Cayetano Heredia – Piura

Solicitud: Permiso para realizar Proyecto de Tesis

Yo, **Hellen De Lourdes Maravi Ruiz**, estudiante del XII ciclo de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego – UPAO campus Piura, solicita permiso para poder realizar el Proyecto de Investigación **“ PERFIL MOLECULAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DEL HOSPITAL III ESSALUD JOSÉ CAYETANO HEREDIA PIURA 2015-2017 “**

Comprometiéndome en todo momento a trabajar con responsabilidad y seriedad.

Espero considere mi solicitud, me despido.

ATENTAMENTE

Hellen de Lourdes Maravi Ruiz
DNI 72255073

ANEXO 02

Formulario de recolección de datos

Formulario N° _____

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**PERFIL MOLECULAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN HOSPITAL III
ESSALUD JOSÉ CAYETANO HEREDIA 2015-2017**

➤ Objetivo del instrumento.

Recopilación de información necesaria para conocer perfil molecular en pacientes con cáncer de mama del Hospital III ESSALUD José Cayetano Heredia Essalud Piura 2015-2017

➤ Contenido

NOMBRE: _____

HCL N°: _____

Edad: _____

Sexo: Femenino _____ Menopausia: Si () No ()

Subtipo de cáncer de mama por perfil molecular:

1. Luminal A (): RE () RP() HER2()
2. Luminal B (): RE () RP() HER2()
3. Basal (): RE () RP() HER2()
4. HER2 Positivo (): RE () RP() HER2()

FECHA.....

RESPONSABLE.....