



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

Factores clínico-laboratoriales asociados al cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020

MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Fernandez Ancas, Cesar Jean Pierre (0000-0002-9825-8733)

ASESOR

Mg. Jose Manuel Vela Ruiz, MD (0000-0003-1811-4682)

Lima, 2022

Metadatos Complementarios

Datos de autor

Fernandez Anccas Cesar Jean Pierre

Tipo de documento de identidad: DNI

N.º DNI: 75468051

Datos del Asesor

Mg. Jose Manuel Vela Ruiz

Tipo de documento de identidad: DNI

N.º DNI: 72849690

Datos Del Jurado De Tesis

Presidente: Dr. Brady Ernesto Beltrán Gárate

DNI: 29585402

Orcid: 0000-0003-4469-3817

Miembro: Mg. Mónica Calderón Anticona

DNI: 18149776

Orcid: 0000-0003-4935-7927

Miembro: Mg. Rubén Espinoza Rojas

DNI: 46639866

Orcid: 0000-0002-1459-3711

DEDICATORIA

A mis padres Isabel Ancas y Carlos Fernandez, por siempre ser mi fortaleza durante los años de carrera y haberme depositado una seguridad que me impulsó a culminar este camino

A mis queridos hermanos por haber sido mi brújula en este camino, por la confianza y apoyo que me transmitieron durante estos años

A Naisha, Spike y Bobby por haber sido compañeros de estudio durante todo este tiempo y relajarme en los momentos precisos.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, a Dios por ser mi guía a lo largo de mi vida, en segunda instancia agradecer a la Universidad Ricardo Palma y a todos los docentes del Curso de Titulación por Tesis, por los importantes conocimientos aportados a lo largo del curso.

Agradezco al Doctor Jhony de la Cruz-Vargas y al Doctor Manuel Vela Ruíz por la motivación y el vasto tiempo que dedicaron para la culminación del presente trabajo.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama se ha posicionado como una problemática sanitaria a nivel global como resultado de la transición epidemiológica con el paso de los años, presentando 2,3 millones de nuevos casos en el 2020, desplazando a las neoplasias pulmonares como las de mayor incidencia.

Objetivos: Determinar cuáles son los factores clínicos-laboratoriales asociados al cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional, cuantitativo, retrospectivo, de tipo casos y controles. La muestra estuvo conformada por un total de 306 mujeres, siendo 104 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama de subtipo luminal y 202 mujeres con diagnóstico de subtipos diferentes al luminal. Se realizó el análisis estadístico en el programa SPSSv.23, mediante pruebas de Odds Ratio y Chi cuadrado, con un nivel de significancia <0.05 .

Resultados: Se evidenció que en análisis multivariado los factores clínicos-laboratoriales asociados al cáncer de mama de tipo luminal fueron el ser usuaria de métodos anticonceptivos (OR=0.470; IC95%:0.241-0.919; $p=0.027$), el grado histológico moderadamente diferenciado (OR=0.412; IC95%: 0.224-0.758; $p=0.004$), un rango del índice neutrófilo-linfocito (INL) >3 (OR=6.722; IC95%:1.753-25.773; $p=0.005$), un rango del índice plaquetas-linfocito (IPL) >150 (OR=0.475; IC95%:0.233-0.969; $p=0.041$), y presentar el CA 15.3 ≥ 25 UI/ml (OR=6.034; IC95%:2.823-12.900; $p=0.000$).

Conclusiones: Se determinó entonces que el ser usuaria de métodos anticonceptivos, el grado histológico moderadamente diferenciado, un rango del INL >3 , un rango del IPL >150 y valores de CA 15.3 ≥ 25 UI/ml fueron los factores clínicos-laboratoriales asociados al cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020.

Palabras Clave: Cáncer de mama luminal, Índice neutrófilo-linfocito, Índice plaqueta-linfocito, Amplitud de distribución eritrocitaria, CA 15-3, Factores de riesgo (DeCS)

SUMMARY

Introduction: Breast cancer has positioned itself as a global health problem as a result of the epidemiological transition over the years, presenting 2.3 million new cases in 2020, displacing lung neoplasms as those with the highest incidence.

Objectives: To determine which are the clinical-laboratory factors associated with luminal breast cancer at the Hospital Nacional Dos de Mayo during the years 2016-2020.

Materials and Methods: An observational, quantitative, retrospective, retrospective, case-control study was carried out. The sample consisted of a total of 306 women, being 104 women diagnosed with luminal subtype breast cancer and 202 women diagnosed with subtypes other than luminal. Statistical analysis was performed in the SPSSv.23 program, using Odds Ratio and Chi-square tests, with a significance level <0.05 .

Results: Multivariate analysis showed that the clinical-laboratorial factors associated with luminal breast cancer were contraceptive use (OR=0.470; 95%CI: 0.241-0.919; $p=0.027$), moderately differentiated histologic grade (OR=0.412; 95%CI: 0.224-0.758; $p=0.004$), a neutrophil-lymphocyte index (NLI) rank >3 (OR=6.722; 95%CI:1.753-25.773; $p=0.005$), a platelet-lymphocyte index (PLI) range >150 (OR=0.475; 95%CI:0.233-0.969; $p=0.041$), and presenting CA 15.3 ≥ 25 IU/ml (OR=6.034; 95%CI:2.823-12.900; $p=0.000$).

Conclusions: It was then determined that being a contraceptive method user, moderately differentiated histological grade, INL range >3 , IPL range >150 and CA values $15.3 \geq 25$ IU/ml were the clinical-laboratory factors associated with luminal breast cancer at the Hospital Nacional Dos de Mayo during the years 2016-2020.

Keywords: Luminal breast cancer, Neutrophil-lymphocyte index, Platelet-lymphocyte index, Erythrocyte distribution breadth, CA 15-3, Risk factors (MeSH).

ÍNDICE

Dedicatoria	3
Agradecimiento	4
Resumen	5
Abstract	6
Introducción	9

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema: General y específico.....	10
1.2. Formulación del problema.....	11
1.3. Justificación de la investigación.....	12
1.4. Delimitación del problema.....	13
1.5. Línea de investigación.....	13
1.6. Objetivos:	
1.6.1 General.....	13
1.6.1 Específicos.....	14
1.7. Limitaciones del estudio.....	14
1.8. Viabilidad de la investigación.....	14

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes	
2.1.1 Internacionales.....	16
2.1.2 Nacionales	22
2.2. Base Teórica.....	25
2.3. Definición de conceptos operacionales.....	41

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLE

3.1. Hipótesis	
3.1.1 General.....	43
3.1.2. Específicos.....	43

3.2. Principales variables de la investigación.....	44
---	----

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. Tipo y diseño de la investigación.....	45
4.2. Población y Unidad de análisis	
4.2.1 Población	45
4.2.2 Unidad de análisis.....	45
4.2.3 Tamaño muestral.....	46
4.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	47
4.4. Operacionalización de variables.....	48
4.5. Técnica e instrumento de recolección de datos.....	48
4.6. Técnica de procesamiento y análisis de datos.....	48
4.7. Aspectos éticos de la investigación.....	49

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Resultados.....	49
5.2. Discusión de resultados.....	56

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones.....	62
6.2. Recomendaciones.....	63

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
--	-----------

ANEXOS.....	71
--------------------	-----------

INTRODUCCIÓN

La neoplasia mamaria es la enfermedad ginecológica más prevalente en los durante estos últimos 30 años debido a la transición epidemiológica que se está presentando en estas últimas décadas, siendo considerada de manera obligatoria como una brecha de salud pública a nivel mundial.

La presente investigación consideró como objetivo evidenciar la relación que establecen los factores clínicos-laboratoriales en relación al cáncer de mama de tipo luminal, teniendo en cuenta que el diagnóstico mediante inmunohistoquímica podemos encontrar tipos luminales, receptor Her 2 (+) y triple negativo. Si bien el condicionante hereditario está ampliamente relacionado a la carcinogénesis mamaria, existen factores de riesgo a consecuencia de los malos estilos de vida que precipitan la aparición de la enfermedad en la población femenina.(1)

Concerniente a lo exployado, se ha tratado de implementar mejoras en los distintos niveles de salud en lo que respecta a la prevención, diagnóstico precoz y oportuno, tratamiento y rehabilitación, se sigue observando brechas de importancia con afectación directa en la atención de las mujeres afectadas por esta enfermedad, siendo lo más relevante la falta de accesibilidad a los servicios de salud.

El presente estudio se desarrolló por el interés de demostrar pruebas de laboratorio que sean accesibles a la población en estudio, y que a su vez estas sean módicas, certeras y eficaces, teniendo un impacto positivo que favorezca a la población femenina concerniente a la detección precoz o, en todo caso, durante la evolución del cáncer de mama, a fin de reducir los gastos directos que acarrea esta enfermedad, siendo esto último una barrera negativa relevante para la economía de las mujeres que padecen de cáncer de mama.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: GENERAL Y ESPECÍFICOS

El cáncer de mama, con el paso de los años, ha ido posicionándose como una problemática de relevancia respecto a la salud pública a nivel global, considerándose la neoplasia más diagnosticada en el sexo femenino durante las tres últimas décadas.(1)

Epidemiológicamente, GLOBOCAN para el año 2020 estimó una incidencia de 2'261.419 de nuevos casos (47.8 por 100'000 habitantes) y 684.996 muertes (13.6 por 100'000 habitantes), posicionándose como el cáncer con mayor incidencia mundial y la quinta como causa de muerte en términos generales, ya que si solo nos centramos en el ámbito de las mujeres este llega a ser la principal causa de muerte.(2) Concerniente a Latinoamérica y el Caribe, para el 2020 se pudo evidenciar 210.100 nuevos casos de cáncer (9,3%) con 57.984 defunciones.(3)

El perfil epidemiológico en nuestra población está en un proceso de transición en relación a las enfermedades no transmisibles, en su mayoría por el aumento de casos de cáncer en general, considerado desde el 2015 como la primera causa de muerte en el Perú. De acuerdo a datos epidemiológicos otorgados por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) se tiene una incidencia 13'114 de nuevos casos concernientes al cáncer de mama durante el periodo 2009-2018, cifras que siguen en aumento ya que tan solo en el 2020 se presentaron 6860 casos de cáncer de mama y 1824 decesos a causa de esta.(2,4,5)

La incidencia y mortalidad que presenta esta neoplasia van a estar arraigadas a factores no modificables como el sexo femenino, edad avanzada, antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario, mutaciones genéticas, raza, embarazo y lactancia, período menstrual y menopausia, densidad del tejido mamario, historia previa del cáncer de mama y enfermedades no cancerosas de la mama; y a factores modificables como la actividad física, sobrepeso y la obesidad, consumo de alcohol y de tabaco, paridad, uso de anticonceptivos orales, entre otros.(1)

Mediante pruebas de inmunohistoquímica se han distinguido subtipos moleculares de neoplasias mamarias: Aquellas que poseen receptores de estrógeno o de progesterona, denominadas Luminal A y Luminal B, los que presentan receptor

HER 2 (+) y los que no presentan ninguna afinidad por estos receptores o también denominada triple negativo. Las de subtipo luminal van a ser las más frecuentes al diagnóstico en un 70% de la población femenina, siendo las de subtipo luminal A las que presenten receptores de estrógeno (+) y progesterona (+) y un índice Ki67 <14%, con tendencia al bajo grado, desarrollo gradual y buen pronóstico, contrariamente a esta, las de subtipo luminal B suelen ser de mayor grado y peor pronóstico ya que pueden presentar receptores de estrógeno (+), receptores de progesterona (-) pudiendo ser Her2 (+) o Her2 (-) y un índice Ki67 >14%.(1,6)

A pesar que la etiología del cáncer de mama está relacionada a múltiples causas que cada mujer pueda presentar de manera individual, identificar anticipadamente aquellos condicionantes más asociados a su aparición en nuestro medio ayudará a fortalecer las estrategias de promoción y prevención, pudiéndose evitar el diagnóstico tardío que con frecuencia sucede en nuestra población, disminuyendo así la mortalidad a largo plazo.

Hay que tener en cuenta que algunas dificultades para la prevención en la población peruana son la renuencia o acciones individuales insuficientes frente a este tipo de enfermedades por la poca información que se tiene sobre el tema, así como un sistema de salud poco accesible, entendible por parte del usuario, prioritariamente, a la intervención.

Debido a que se carece de información actualizada, nuestro estudio tuvo el objetivo de determinar aquellos factores clínicos-laboratoriales asociados al cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Concerniente a lo expuesto, se formuló la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los factores clínicos-laboratoriales asociados a cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período 2016-2020?

1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Como nos deja en evidencia Sung H. et al, 1 de cada 4 casos y 1 de cada 6 muertes están relacionadas al cáncer de mama, constituyéndose así la neoplasia más prevalente en las mujeres y una problemática de salud pública a nivel nacional y global por la morbilidad a la que se le asocia y la discapacidad que puede producir.(2)

El impacto económico es un ítem relevante con que se le relaciona esta enfermedad, ya que si nos centramos en el cáncer de mama, la incidencia a partir de los 30 años va en aumento, edad donde casi la totalidad de la población femenina es económicamente activa, apreciándose un efecto negativo en el ingreso familiar.(5)

A pesar que el cáncer de mama de tipo luminal sea la neoplasia más frecuente al diagnóstico, sería enriquecedor identificar de manera oportuna los factores de riesgo potencialmente modificables característicos de esta neoplasia y que se presentan con más frecuencia en nuestro medio, así como otras aquellas que van tornando relevancia con el paso de los años, como son los marcadores inflamatorios, para así poder orientar a la población femenina en base a estrategias de promoción y prevención, ya que si bien el controlar los factores de riesgo en esta enfermedad solo reduce en un 30% el riesgo de padecerla, como está estadísticamente evidenciado, de igual forma se generaría un efecto beneficioso llegando a disminuir su incidencia y morbilidad a largo plazo.

Concerniente a los subtipos de neoplasias mamarias y factores de riesgo asociados, si bien en la literatura mundial presentan publicaciones donde se evidencia la asociación de estas con los subtipos, existe una carencia de trabajos en nuestro medio, ya sea para el subtipo luminal o factores de riesgo presentados a esta enfermedad, constituyendo una necesidad académica e investigativa en nuestro contexto.

1.4. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA:

Respecto a la delimitación espacial, esta investigación se realizó en el Hospital Nacional Dos de Mayo, localizado en: Cdra. 13 Av. Grau - Cercado de Lima – Lima, con referencia en el Parque Historia de la Medicina Peruana.

En la delimitación social la presente investigación incluyó a población femenina con diagnóstico de cáncer de mama por estudio anatomopatológico, que se atendieron en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016-2020.

En la delimitación conceptual, La presente investigación se orientó en profundizar los factores clínicos-laboratoriales concernientes al cancer de mama de tipo luminal.

1.5. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

La problemática que se abarcó en este trabajo correspondió a la línea de investigación de enfermedades no transmisibles: Cáncer, posicionado como segundo problema sanitario de acuerdo a las prioridades nacionales 2019-2023 del Instituto Nacional de Salud (INS) y, también, correspondió a las prioridades de investigación de la Facultad de Medicina Humana-INICIB para el período 2021-2025, posicionado también como segundo problema sanitario inmerso dentro de la llínea de investigación de enfermedades no transmisibles.

1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar cuáles son los factores clínicos-laboratoriales asociados al cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la relación entre el grado histológico y el cáncer de mama de tipo luminal
- Determinar la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y el cáncer de mama de tipo luminal
- Determinar la relación entre el uso de anticonceptivos y el cáncer de mama de tipo luminal
- Determinar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocitario (INL) y el cáncer de mama de tipo luminal
- Determinar la asociación entre el índice plaqueta-linfocitaria (IPL) y el cáncer de mama de tipo luminal
- Determinar la asociación entre el marcador CA15.3 y el cáncer de mama de tipo luminal
- Determinar la asociación entre la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) y el cáncer de mama de tipo luminal
- Determinar la asociación entre la albúmina y el cáncer de mama de tipo luminal

1.7. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

La principal limitación es que el estudio realizado fue retrospectivo, además que se realizó en el contexto actual de la pandemia por COVID-19, siendo relacionado la poca accesibilidad a las historias clínicas y datos incompletos en algunas historias clínicas, las cuales se tuvieron que excluir del estudio.

1.8. VIABILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN

La viabilidad del presente protocolo abarcó la autorización a los entes encargados tanto de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma como de la Oficina de capacitación, docencia e investigación del Hospital Nacional 2 de Mayo, se les informó y se presentaron documentos para que se pueda realizar la investigación y, de esa manera, se accedió a la revisión de historias clínicas y recolección de datos.

Además, se contó con medios económicos y logísticos para la realización de este trabajo. Asimismo, se contó con un asesor especializado en el tema que garantiza su óptima presentación.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

En el contexto internacional se presentan estos antecedentes:

- a) **Sun, Hong et al. (China, 2017).** En su estudio de casos y controles “Clinical Significance of Routine Blood Test-Associated Inflammatory Index in Breast Cancer Patients” estudió a 188 mujeres (110 con diagnóstico positivo de neoplasia mamaria y 78 sanas) con el fin de comprobar la utilidad de los marcadores inflamatorios en estas pacientes, dando como resultado que estos marcadores inflamatorios eran más altos en las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama frente a las mujeres sanas ($p < 0.05$), se evidenció que la RDW presentó una especificidad de 99,9% (IC: 95.04% a 99.98%) y especificidad de 92,31% (84.01% a 97.12%), sirviendo de manera eficaz para un detectar la neoplasia de manera precoz en conjunto con los otros marcadores.(7)
- b) **Elyasinia, Fezzeh et al (Irán, 2017).** En su estudio transversal “Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer” se evaluó a 195 mujeres, observándose un INL < 1.8 en 36,4% de pacientes, 31,8% presentaban valores entre 1,8 a 2,45, 15,9% lo presentaban entre 2,45 a 3,3 y 15,9% presentaban valores $> 3,3$, evidenciando su utilidad para la sobrevivencia y estadio del cáncer de mama. Concerniente a los tipos de neoplasia de mama, se encontró que el INL no se relacionó significativamente con el carcinoma ductal invasivo ($p < 0,05$), ni con los receptores de estrógeno ni receptores HER2 (+) ($p > 0,05$), pero sí con el carcinoma lobulillar invasivo ($p = 0,038$). (8)
- c) **Aziz, Antonio et al. (México, 2017).** En su estudio transversal “Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México” donde incluyó a 4411 mujeres con cáncer de mama. Poniendo en evidencia que el grupo entre 41 a 50 años era el más afectado, apreciándose una edad más temprana en relación a lo que la literatura tiene como referencia.

Al diagnóstico más se hallaron etapas avanzadas del cáncer en 45,2% (IIA,IIIA,IIIB,IIIC), de los cuales el carcinoma ductal tuvo mayor presencia en diagnóstico con 79,7%, seguido por el carcinoma lobulillar con 7,8% y carcinoma mixto con 4,2%. Respecto a la inmunohistoquímica el 65,7% fueron luminales, 10,9% luminales con receptor her2 (+) y 8,7% receptor her2 (+) puro.(9)

- d) **Fang, Qiong et al. (China, 2018).** En su estudio retrospectivo de cohorte “Neutrophil-to-lymphocyte ratio, obesity, and breast cancer risk in Chinese population” en el cual se trabajó con 3080 pacientes (1540 con diagnóstico de cáncer de mama y 1540 con enfermedades benignas de mama), apreciándose que el INL es mayor en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas en relación a las postmenopáusicas (1.93 ± 0.85 vs 1.72 ± 0.76 , $P < .001$). También se observa que el riesgo de padecer de neoplasias mamarias es evidente en población no obesa (IMC < 25) con un INL entre 1,68 y 2,20 (OR: 1,72, IC del 95%: 1,37-2,16, $p < 0,001$) y con INL $> 2,20$ (OR: 1,92, IC del 95%: 1,53-2,41, $p < 0,001$), mientras que en su contraparte, no hubo un efecto significativo en pacientes con sobrepeso u obesidad (IMC > 25) ($p > 0.05$). (10)
- e) **Ledesma, Eduardo et al (Cuba, 2019).** En su estudio transversal “Factores de riesgo del cáncer de mama en un consultorio de la Atención Primaria de Salud” donde se evaluó a 296 mujeres para identificar los factores de riesgo del cáncer de mama. El 29,4% eran mujeres mayores de 60 años, observándose que un 83,3% de las pacientes mayores de 50 años eran obesas ($p = 0,00$), 28,6% eran nulíparas ($p = 0,04$), 66,5% presentaron menarquia precoz ($p = 0,00$), primer parto pasado los 30 años en un 57,1% ($p = 0,00$), determinándose estos como factores condicionantes al aumento de carcinogénesis mamaria. (11)
- f) **Pastrana, Iquetza et al (México, 2020).** En su estudio transversal “Características clínicas y epidemiológicas de cáncer de mama en un hospital general de zona de Cuernavaca, México” observó a 145 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama.

El tipo histológico más hallado fue el carcinoma ductal infiltrante con 76,6% y se pudo determinar para este estudio que 85,2% de las pacientes tenían sobrepeso y obesidad, 15,2% consumían alcohol, 45,5% usaban métodos de planificación familiar y el 56,5% presentó menopausia entre los 40-50 años siendo esto factores determinantes para el riesgo de cáncer de mama.(12)

- g) **Hing, J X et al (Singapur, 2020).** En su estudio de casos y controles “Clinical utility of tumour marker velocity of cancer antigen 15-3 (CA 15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance” evaluó a 134 (67 pacientes con cáncer de mama con recurrencia y 67 pacientes sin recurrencia) para ver si el dosaje de marcadores como CA 15-3 y CEA presentan relevancia al diagnóstico y su implicancia en la práctica clínica para la vigilancia del cáncer de mama. Evidenciándose que la velocidad de CA 15-3 y CEA funcionan como predicción de recurrencia de cáncer de mama frente al estado tumoral, ganglionar y el TNM ($p=0,01$), donde el CEA presenta una mayor sensibilidad (75%) y el CA 15-3 una mayor especificidad (97%), dando como resultado que el uso combinado de estos marcadores presentaría una mayor precisión diagnóstica. (13)
- h) **Gago-Dominguez, Manuela et al. (España, 2020).** En su estudio de casos y controles “Neutrophil to lymphocyte ratio and breast cancer risk: analysis by subtype and potential interactions”, estudió a 672 pacientes. Se evidenció a la obesidad Se llevo a cabo un estudio de casos y controles en 672 pacientes. Los resultados mostraron a la obesidad y el uso de anticonceptivos como factores condicionantes para el desarrollo de neoplasias mamarias. Se evidenció que el carcinoma ductal invasivo fue el tipo histológico con mayor hallazgo (80%), mientras que, por inmunohistoquímica, las neoplasias mamarias de tipo luminal fueron las más frecuentes (luminal A en 63% y luminal B en 13%), seguido del tipo triple negativo con 15% y Her2 (+) con 8%.

Un aumento en el INL aumenta el riesgo de cáncer de mama (IC del 95% = 1,93 (1,26-2,97), $p < 0.001$), y con relación al tipo y el INL, esta fue más

pronunciada con el tipo luminal A (IC del 95% = 2,00 (1,17-3,45), $p < 0.001$). (14)

- i) **Uygur, Meliha et al. (Turquía, 2021)**. En su estudio retrospectivo “The utility of serum tumor markers CEA and CA 15-3 for breast cancer prognosis and their association with clinicopathological parameters” donde se evaluaron a 482 mujeres para asociar el CEA y CA 15-3 y su valor predictivo en recurrencia del cáncer de mama. Se evidenció que el CEA presentaba valores más elevados en las pacientes postmenopáusicas ($p=0,022$) y en aquellas con receptores hormonales (+) ($p=0,007$), mientras que CEA y CA 15-3 elevados en pacientes Her2 (+) ($p = 0,017$; $0,011$) y en pacientes con metástasis ($p = 0,016$; $0,008$), expresando su utilidad para el diagnóstico temprano de metástasis. (15)
- j) **Khushk, Maimoona et al. (Pakistán, 2021)**. En su estudio de cohorte “The Role of Tumor Markers: Carcinoembryonic Antigen and Cancer Antigen 15-3 in Patients With Breast Cancer” con 244 pacientes para expresar la relevancia del CEA y CA 15-3 en el manejo de cáncer de mama. 86 pacientes (35,25%) presentaron CA 15-3 en valores alterados al igual que 45 pacientes (18,44%) para CEA, evidenciándose también que valores elevados de CEA y CA 15-3 en pacientes en estadios avanzados, a diferencia de pacientes en estadios tempranos, siendo relevante sus altos valores en el preoperatorio frente al postoperatorio donde se encontraron valores bajos. (16)
- k) **Divsalar, Bitá et al. (2021)**. En su estudio de casos y controles “The Clinical Application Value of RDW, CA153, and MPV in Breast Cancer” donde se evaluó a 320 mujeres, 160 con neoplasias mamarias y 160 sanas. Evidenciándose que la hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, RDW y el índice VPM/IPL tuvieron diferencia significativa en pacientes con cáncer de mama frente a las pacientes sanas ($p<0,05$).

Mientras que la diferencia fue mínima frente al INL, IPL y concentración de hemoglobina corpuscular media en ambos grupos ($p<0,05$), concluyendo que estos parámetros llegan a diferenciar a las mujeres con neoplasias mamarias frente a las pacientes sanas. (17)

- l) **Kühn, Tilman et al (2017).** “ Albumin, bilirubin, uric acid and cancer risk: results from a prospective population-based study ”. Se llevo a cabo un estudio de cohorte multicéntrico donde 2739 voluntarios, de los cuales 1466 eran mujeres. Se pudo evidencia una asociación inversamente proporcional entre los niveles de albúmina y el cáncer de mama (HR: 0.71, IC95%:0.51-0.99, $p=0.004$). Poniendo en evidencia que a menos cantidad de albúmina circulante en el paciente, más tórpida será su relación. (18)
- m) **Ellingjord – Dale, Merete et al. (2017)** “Parity, hormones and breast cancer subtypes - results from a large nested case-control study in a national screening program”. Se llevo a cabo un estudio de caso y controles en participantes de un programa noruego de detección de cáncer de mama entre los años 2006 a 2014. Los resultados mostraron que los factores reproductivos se asociaron en cierta medida con todos los subtipos y las tendencias más fuertes fueron con subtipos de tipo luminal, el uso de la terapia hormonal estuvo asociada con el riesgo de cáncer de mama tipo luminal y menos con el riesgo de cáncer HER2 positivo o triple negativo. (19)
- n) **Xie, Fei et al. (2022)** “The Impact of Reproductive Factors on the Risk of Breast Cancer by ER/PR and HER2: A Multicenter Case-Control Study in Northern and Eastern China”. Se llevó a cabo un estudio multicéntrico de casos y controles en 1170 pacientes con cáncer de mama de la misma edad y hospital. Los resultados mostraron que el tener ≤ 1 hijo o estar en el grupo premenopáusico aumenta el riesgo de cáncer de mama HR positivo en comparación a las mujeres que dieron a luz por primera vez después de los 30 años, el primer parto a una edad más temprana disminuyó el riesgo de cáncer de mama HR positivo, por lo que el estado reproductivo afecta al riesgo de cáncer de mama de diferente manera según el estado de estrógeno/receptor de progesterona y HER2.(20)
- o) **Rubio-Gonzales, Tamara et al. (2011)** “Factores ambientales y genéticos asociados al cáncer de mama en féminas del área de salud 28 de Septiembre”. Se llevó a cabo un estudio de casos y controles de 68 mujeres con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama. Los resultados mostraron que había asociación de antecedentes patológicos familiares de ese tipo de cáncer en los casos, sobre todo en parientes de primer grado, la

formación neoplásica fue más frecuente en mujeres de 51 a 65 años, con menopausia tardía y hábitos tóxicos.(21)

- p) **Sagaró del Campo, Nelsa (2020) et al.** “*Los biomarcadores como factores pronósticos de cáncer de mama a través de un análisis implicativo a posteriori*”. Se llevó a cabo un estudio analítico de casos y controles de 75 mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama. Los resultados mostraron que la relación entre los biomarcadores y las pacientes vivas se debió al subtipo luminal B, el subtipo luminal A conformaba dicha metarregla y el resto de subtipos no contaban con reglas de ningún otro factor.(22)
- q) **Navarro-Ibarra, María Jossé et al. (2015)** “Influencia de los factores reproductivos, la lactancia materna y la obesidad sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas”. Se realizó un estudio de casos y controles de 162 mujeres (81 casos y 81 controles) donde se utilizó un cuestionario sociodemográfico y de salud, historial de peso corporal y mediciones de peso corporal, estatura y circunferencia de cintura.
Los resultados mostraron que la obesidad abdominal y el aumento de peso estuvieron asociadas inversamente con el riesgo de tener cáncer de mamá.(23)
- r) **Chen, Lu et al. (2016).** “Reproductive Factors and Risk of Luminal, HER2-Overexpressing, and Triple-Negative Breast Cancer Among Multiethnic Women”. Un estudio de casos en una población de 2710 mujeres de 20 a 69 años diagnosticadas con cáncer luminal entre el periodo del 2004 y 2012. Los resultados mostraron que entre las probabilidades de cáncer de mama estuvo relacionada a la edad más temprana en el primer embarazo a término y la edad de la menopausia, mientras que la lactancia materna durante ≥ 36 meses se asoció con un 49 % de probabilidad mas baja de tener cáncer de mama.
Por lo que, los factores reproductivos contribuyen de diferente manera a los riesgos de los principales de subtipos moleculares de cáncer de mama.(24)
- s) **Chen, Lu et al. (2016).** “Body mass index and risk of luminal breast cancer, with overexpression of HER2 and triple negative”. Fue un estudio de caso a caso en una población de 2659 mujeres entre 20 a 69 años de edad diagnosticadas con cáncer de mama invasivo, donde se incluyó cuatro grupos de casos definidos en función del estado ER/PR/HER2 conjunto: tumores

triple negativos, H2E, luminal A (ER+/HER2-), y luminal B (ER+/HER2+). Los resultados mostraron que las mujeres premenopáusicas con obesidad tenían mayor riesgo de cáncer de mama y aquellas con cuartil de peso más alto tenían un 79% de riesgo de enfermedad de tumores triple negativos.(25)

- t) **K – Michaels, Eli et al. (2022).** “Mortgage discrimination and incidence of triple negative and luminal A breast cancer among non-Hispanic black women and non-Hispanic white women in California, 2006 – 2015”. Se realizó un estudio en mujeres mayores de 20 años con diagnóstico de cáncer de mama invasivo primario. Los resultados mostraron que el subtipo de cáncer de mama luminal A y triple negativo (TNBC) fue más frecuente entre las mujeres negras, en las mujeres blancas estuvo presente, pero siendo ellas más jóvenes que los que presentaban cáncer de mama luminal A. (26)
- u) **Zhi-Hua,Li et al.(2016).** Luminal B breast cancer: Patterns of recurrence and clinical Outcome”. Estudio en 258 pacientes con cancer de mama luminal-B con recurrencia y metástasis que sirvieron como grupo de observación, y 189 pacientes con cáncer de mama no luminal. Los resultados mostraron que el 48,1% de los pacientes con recurrencia y metástasis tenían uno de los subtipos luminales B, es decir, en comparación con el grupo luminal A, el cáncer de mama luminal B se reconoce por un comportamiento clínico más agresivo y un pronóstico desfavorable.(27)

2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES

En el contexto nacional se presentan los siguientes antecedentes:

- a) **Batallanos, Milagros (Perú, 2018).** En su tesis “Factores asociados a cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas del Hospital Nacional Dos De Mayo 2016-2017”, de tipo casos y controles, estudió a 165 mujeres, 63 con cáncer de mama y 102 sin diagnóstico, para establecer los factores de riesgo asociados al cáncer de mama. Los resultados mostraron una edad media de 62,4 años, con los que el 68,3% de las mujeres presentaron sobrepeso u obesidad, 49,2% presentaron menarquia precoz (<12 años) y 47,6% eran usuarias de anticonceptivos orales. Se concluyó que la edad mayor de 55 años, el sobrepeso u obesidad, la menarquia temprana y la nuliparidad se consideraron indicadores de riesgo de relevancia para esta enfermedad.(28)

- b) **Molina, Haydee (Perú, 2019).** En su tesis “Prevalencia y los factores asociados al cáncer de mama en mujeres de 25 a 40 años en el Hospital de Ventanilla - callao, 2018”, realizó un estudio transversal con 560 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama. Se observó que el 83.8% tenían entre 31 a 40 años, de las cuales el 38,7% presentó antecedentes familiares para el cáncer de mama, con una menarquia mayor de 12 años en el 96,4%. En relación al tipo histológico el 46,8% fue un carcinoma ductal in situ, mientras 45,9% fue carcinoma ductal invasivo, concomitante a factores modificables se evidenció a la primiparidad con un 30,6%, una lactancia obesidad tipo II en 38,7%. El método anticonceptivo más usado fueron los inyectables con 35,2%.(29)
- c) **Hilazaca, Alfredo (Perú, 2019).** En su tesis “Factores de riesgo asociados a cáncer de mama en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología del Hospital IV Augusto Hernández Mendoza de Ica en el año 2018”, estudio observacional, retrospectivo, transversal y de casos y controles, donde participaron 102 mujeres. Los resultados mostraron que la edad mayor a 50 años es la más preponderante en el grupo de casos y controles, con un 68,63% y 80,39% respectivamente. Se observa mayor frecuencia de sobrepeso y obesidad en ambos grupos, 80,39% en grupo de casos y 84,31% en el grupo de controles.
- Factores de riesgo como el uso de anticonceptivos del 60,78% en el grupo de caso y 82,35% en el grupo de controles y menopausia mayor de 48 años con un 70,59% para los casos y 90,20% para controles fueron asociados al cáncer de mama en este estudio.(30)
- d) **Panca, Fanny (Perú, 2020).** En su tesis “Factores de Riesgo no modificables y modificables de cáncer de mama en mujeres del “CLUB DE LA MAMA”, Lima-2020”, un estudio descriptivo, cuantitativo, no experimental, transversal, en el cual 60 mujeres fueron encuestadas con el fin de establecer los factores modificables y no modificables de las neoplasias mamarias. Se evidenciaron factores condicionantes no modificables como la menarquia con un 66,67%, de la cual un 70% lo refiere antes de los 12 años, antecedentes de neoplasias mamarias en la familia con 28,33% y la edad de la menopausia con 5%, siendo el 50,85% una menopausia después de los 55 años. Mientras que los factores de riesgo modificables tales como el alcohol con 11,67%, tabaquismo con

30%, actividad física con 1,67%, el no seguir una dieta saludable con 35% y el aspecto psicológico de la mujer con 21,67%.(31)

- e) **Medina, Gonzalo. (Perú, 2017)** “Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica, Arequipa-Perú”. Se llevo a cabo un estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante comprobado histológicamente. Los resultados mostraron que los carcinomas de tipo luminal tuvieron mayor frecuencia tumores bien diferenciados con ganglios axilares negativos, el tamaño tumoral y estadio semejante; mientras que, los tumores HER2 y triple negativo tuvieron más proporción de tumores pobremente diferenciados con compromiso ganglionar axilar y menos sobrevida.(32)
- f) **Chachaima-Mar, Jorge et al. (Perú, 2020)** “Perfil inmunofenotípico de cáncer de mama de pacientes atendidas en un hospital general de Lima, Perú”. Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo que abarco a mujeres diagnosticadas de todos los casos de carcinoma invasivo de mama.

Los resultados mostraron que cada 4 casos de cáncer de mama tuvieron inmunohistoquímica de Her2/neu positivo, mientras que el subtipo inmunohistoquímico más común de carcinoma de mama invasivo fue Luminal A. También se evidencio que el grado histológico estuvo asociado según el subtipo inmunohistoquímico.(33)

- g) **Linares-Baca, Victor; Falla-Aldana, Blanca. (Perú, 2019)** “Relación entre las características patológicas y el grado histológico del cáncer de mama con su clasificación molecular en el Hospital Regional Lambayeque y clínicas privadas”. Se realizó un estudio transversal en 214 pacientes con cáncer de mama que se diagnosticaron mediante un examen anatomopatológico y estudio inmunohistoquímico. Los resultados mostraron que los marcadores de importancia que ayudan a identificar los diferentes subtipos moleculares son el estrógeno, progesterona y Her-2-neu. El perfil inmunohistoquímico predominante correspondió a los subtipos luminal A y B de cáncer de mama.(34)
- h) **Mayanga-Sausa, Silvia (Perú, 2019).** “*Características clínico patológicas del cáncer de mama asociadas a la expresión del marcador celular Ki-67 en el*

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2013-2017". Se realizó un estudio retrospectivo en una muestra de 209 pacientes con cáncer de mama, donde se evaluó la edad, tipo histológico, tamaño del tumor, grado histológico, invasión linfovascular, ganglio linfático axilar, estadio clínico, receptor estrógenos, receptor de progesterona, y los inmunofenotipos Her2+, triple positivo y triple negativo. Los resultados mostraron que había una expresión mayor en el marcador celular Ki-67 estuvo muy asociado a características tumorales con mal pronóstico (tumores >2 cm, grado histológico 2 y 3, mayor número de ganglios axilares afectados y los inmunofenotipos Her2+ y triple negativo) en el cáncer de mama.(35)

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1 Glándula Mamaria

La glándula mamaria es una estructura secretora ubicada en la zona anterior del tórax, con una prolongación entre la 2da a la 6ta costilla, con relación central al esternón y la línea media axilar de manera lateral. Se encuentra adherida a la fascia del músculo pectoral mayor a través de los ligamentos de Cooper.

Embriológicamente, se origina de la cresta mamaria dentro de las 7 primeras semanas, presentando luego brotes a nivel epitelial, para luego canalizarse y desarrollar los túbulos y alveolos. (36,37)

Su desarrollo va ir realizándose durante las diferentes etapas de la vida de la mujer.

- Inicialmente va a desarrollarse antes de las 7 primeras semanas en el cual se presenta el ectodermo se explaya desde la axila hasta la ingle, denominándose línea mamaria, que posteriormente va a remitir para conformarse la glándula mamaria.
- De la 7ma a 8va semana se forma la cresta mamaria y ya desde la 10ma-12va semana va a haber una definición concisa de los patrones de las yemas epiteliales mamarias, siendo ovoide en mujeres y esférico en varones.
- La glándula mamaria en el recién nacido y el neonato se constituye de conductos primordiales con terminales prolongados que involucionan luego del nacimiento, dando también el desarrollo del complejo areola-pezones. Su

crecimiento durante la infancia armónico en hombres y mujeres por igual, con un desarrollo que permanece en situación de reposo con un progreso ínfimo.(37)

- En la pubertad se va a observar un crecimiento acelerado a nivel mamario, orquestado por la ovulación y el desarrollo de los ciclos menstruales con las hormonas que acarrearán esta, evidenciándose una conformación mayor de tejido adiposo dentro de la glándula mamaria.

También por efecto hormonal se aprecia desarrollo a nivel estromal y del epitelio, presentándose estos cambios gradualmente durante la adolescencia y la adultez, demostrando el efecto del estrógeno sobre los conductos y el crecimiento alveolar por estímulo de la progesterona.

- Durante el embarazo las remodelaciones llegan a su máxima expresión, mediados en su mayor parte por el estrógeno, progesterona y prolactina, para que se produzca una divergencia de conductos y diferenciación secretora. Otra hormona de relevancia en la gestación es el lactógeno placentario, en relación directamente proporcional con el crecimiento mamario.

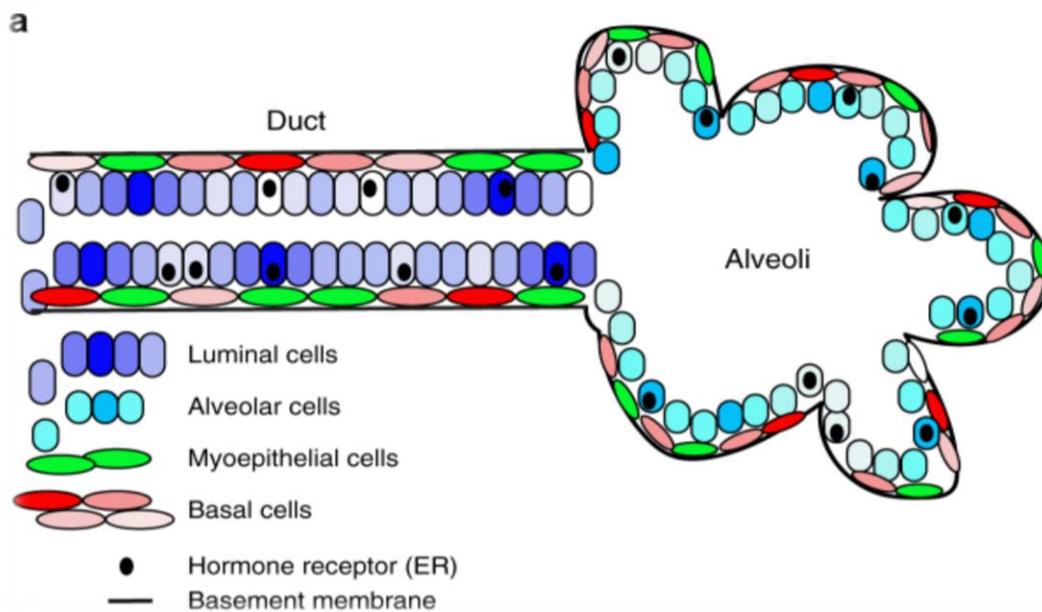
Durante el primer trimestre de gestación de la mujer ocurre el periodo de extensión, donde aumentan la expresión de células madre mamarias (CMM) y células progenitoras, estimulando así una síntesis de conductos, el agrandamiento de conductos preexistentes y la formación de alveolos mamarios. La oxitocina presenta una función importante en la gestación, provocando una contracción de las células mioepiteliales y, en consecuencia, la expulsión de leche que se encuentra en el alveolo hacia el pezón

En el segundo trimestre, en la 24va semana exactamente, se produce una diferenciación alveolar por efecto graduado de la prolactina, las células epiteliales del lumen se van distinguiendo en lactocitos.

- El período de lactancia ocurre pasada 48-72 horas postparto por efecto de la caída de progesterona y aumento de prolactina en sangre, apreciándose sus funciones en el ciclo embarazo/lactancia.

Su constitución es primordialmente por una capa luminal interna donde se organizan los alveolos y conductos, y una periférica dada por células mioepiteliales que están en pleno contacto con la membrana basal (Figura 1).(36)

Figura 1. Unidad ducto-alveolar esquematizado con las células que se presentan en la glándula mamaria.



Adaptación Cristea S, et al. Dissecting the mammary gland one cell at a time. Commun: Nat; 2018.

2.2.2 Cáncer de mama

2.2.2.1 Definición

Esta es una patología heterogénea representada por factores propios y externos en la vida de la mujer, conllevando a que células previamente sanas se alteren a nivel molecular resultando en un sobrecrecimiento exagerado de estas, contribuyendo así al proceso de carcinogénesis en la zona mamaria y la formación de masas a nivel de la anatomía mamaria a posteriori. Esta enfermedad es clasificada mediante una variedad de caracteres clínicos y patológicos.(38)

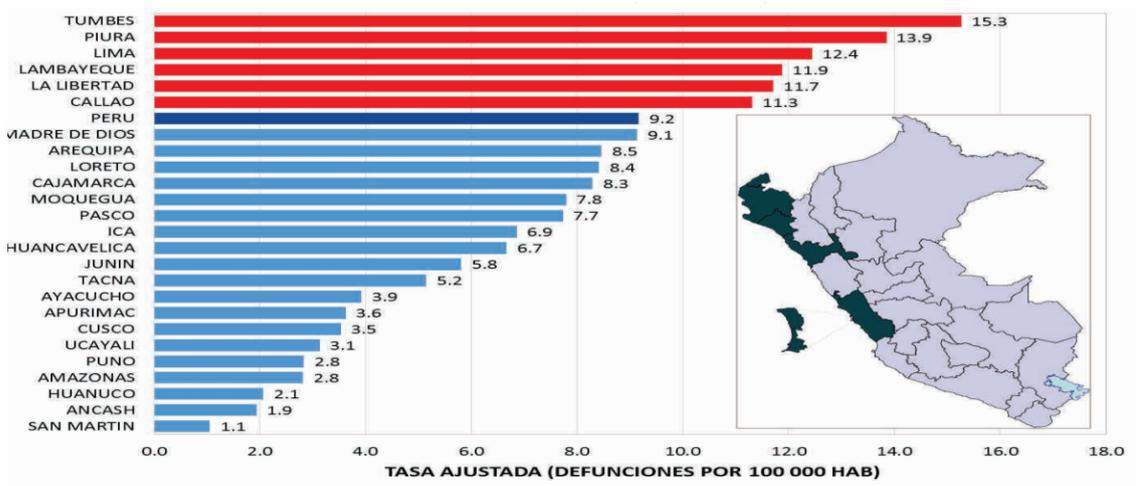
2.2.2.2 Epidemiología

Actualmente el cáncer de mama se ha posicionado como la neoplasia más relevante en el sexo femenino, con 2,3 millones de mujeres que lo padecen año tras año, acarreado un crecimiento alarmante respecto a la incidencia y mortalidad en los últimos 30 años, a tal punto que las estimaciones dentro de 10 años serán

de 2,7 millones de diagnósticos y 870.000 defunciones a causa de esta enfermedad, sobre todo en países en vías de desarrollo como el nuestro.(1)
 Esta enfermedad sigue posicionándose como la neoplasia de mayor mortalidad a nivel global con 684,966 defunciones solo en el año 2020, presentando un índice superior en países desarrollados que en los de vía de desarrollo, valores contrarios respecto a las tasas de supervivencia que acarrearán entre ambos estratos.(2,38)

Concerniente a la población latinoamericana, esta enfermedad es causa del 29% de los diagnósticos de cáncer, con valores aproximados de 24 mil nuevos casos solo en el 2018, otorgándose 3200 defunciones a causa de esta neoplasia.(39,40)
 En nuestro medio sigue siendo la neoplasia más diagnosticada en la población femenina, observándose una media de 28 casos de neoplasias mamarias y 9 defunciones, ambas por cada 100 mil residentes, observándose mayor preponderancia en la zona costera de nuestro país (Figura 2).(40)

Figura 2. Tasa de mortalidad ajustada por Cáncer de Mama



Fuente: OGTI, MINSA. Cálculo realizado por el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades- 2013.

Adaptación Ministerio de Salud (Minsa). Plan Nacional para la prevención y control de Cáncer de mama en el Perú.2017

2.2.2.2 Factores de riesgo

Queda demostrado que el cáncer de mama está relacionado de manera ínfima con varios factores: Los que constituyen al propio organismo de la mujer y los relacionados al ambiente que es expuesta y forma de vida. (Tabla 1).(1,38)

Tabla 1. Factores de riesgo modificables y no modificables de las neoplasias mamarias.

Factores no modificables	Factores modificables
Sexo femenino	Terapia de reemplazo hormonal
Edad avanzada	Dietilestilbestrol
Antecedentes familiares (de cáncer de mama o de ovario)	Actividad física
Mutaciones genéticas	Sobrepeso / obesidad
Raza / etnia	Consumo de alcohol
Embarazo y lactancia	De fumar
Período menstrual y menopausia	Suplementación insuficiente de vitaminas
Densidad del tejido mamario	Exposición excesiva a la luz artificial.
Historia previa de cáncer de mama	Ingesta de alimentos procesados
Enfermedades no cancerosas de la mama	Exposición a químicos
Radioterapia previa	Otras drogas

Adaptación Łukasiewicz, S et. Al. "Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review." 2021

- **Factores de riesgo no modificables**

Sexo femenino

Está ínfimamente condicionado a la exposición de padecer de neoplasias mamarias a consecuencia de los desequilibrios hormonales dados por el estrógeno y progesterona y su efecto a nivel de las células mamarias, indistintamente del estadio menopáusico de la mujer.(1)

En contraste a esto, si bien el hombre también es afectado por esta enfermedad, este suele darse en menor proporción que en la mujer en vista de que los niveles estrogénicos que suelen presentar son ínfimos. Sin embargo, el diagnóstico en este grupo suele ser más tardío por el mismo hecho que menos del 1% de la población masculina presenta esta enfermedad, observándose una media a los 67 años.

Edad Avanzada

Concordando con la literatura, existe un aumento en la incidencia de esta enfermedad respecto a la edad, evidenciándose que 2 de cada 3 mujeres con que padece de neoplasias mamarias son mayores de 50 años, ampliándose de manera proporcional a mayor edad que pueda tener la mujer. Si nos centramos en el riesgo de padecer la enfermedad, esta incrementa en un 1.5% a los 40 años, 3% a los 50 años y 4% pasados los 70 años.(1,38)

Respecto a los subtipos, la población femenina con menos de 40 años se asocia con el cáncer de mama triple negativo, mientras que más allá de los 70 años se relaciona más al subtipo luminal A, poniéndose en evidencia que la carcinogénesis se amplía con la edad avanzada.

Historia Familiar

Entre 13-19% de mujeres con cáncer de mama presentan por lo menos un antecedente en la familia de primer grado, observándose que el riesgo se amplía si el número de familiares que se afecten por esta enfermedad aumenta, más aún si son menores de 50 años.

Mutaciones genéticas

Las mutaciones juegan un papel de importancia para el riesgo de padecer neoplasia mamaria. Según relevancia encontramos a los genes BRCA 1 y BRCA 2, íntimamente relacionados con la carcinogénesis de la glándula mamaria mediante herencia autosómica dominante, y que se encuentran expresados en los cromosomas 17 y 13, respectivamente. Otros genes con amplia penetrancia para la enfermedad son el TP53, CDH1, PTEN y STK11.

Los genes ATM, PALB2, BRIP1 y CHEK 2 se correlacionan con riesgo bajo a moderado de padecer esta enfermedad (Tabla 2).(1)

Tabla 2. Principales genes asociados con un mayor riesgo de aparición de cáncer de mama.

Penetración	Gene	Ubicación de los cromosomas	Síndromes / trastornos asociados	Funciones principales	Riesgo de cáncer de mama
Elevado	<i>BRCA1</i>	17q21.31	Cáncer de mama Cáncer de ovario Cáncer de páncreas Anemia de Fanconi	Reparación de ADN Control del ciclo celular	45–87%
	<i>BRCA2</i>	13q13.1	Cáncer de mama Cáncer de ovario Cáncer de páncreas Cáncer de próstata Cáncer de las trompas de Falopio Cáncer biliar Melanoma Anemia de Fanconi Glioblastoma Meduloblastoma Tumor de Wilms	Reparación de ADN Control del ciclo celular	50–85%
	<i>TP53</i>	17p13.1	Cáncer de mama Cáncer colorrectal Carcinoma hepatocelular Cáncer de páncreas Carcinoma nasofaríngeo Síndrome de Li-Fraumeni Osteosarcoma Carcinoma adrenocortical	Reparación del ADN Control del ciclo celular Inducción de apoptosis Inducción de senescencia Mantenimiento del metabolismo celular	20–40% (incluso hasta 85%)
	<i>CDH1</i>	16q22.1	Cáncer de mama Cáncer de ovario Carcinoma de endometrio Cáncer de estómago Cáncer de próstata	Regulación de adherencias celulares Control de las células epiteliales (proliferación y motilidad)	63–83%
	<i>PTEN</i>	10q23.31	Cáncer de mama Cáncer de próstata Síndrome de autismo Síndrome de Cowden 1 Síndrome de Lhermitte-Duclos	Control del ciclo celular	50–85%
	<i>STK11</i>	19p13.3	Cáncer de mama Cáncer de páncreas Tumor testicular Melanoma Síndrome de Peutz-Jeghers	Control del ciclo celular Mantenimiento de la homeostasis energética	32–54%
	Moderar	<i>Cajero automático</i>	11q22.3	Cáncer de mama Linfoma Leucemia prolinfocítica de células T Ataxia-teleangiectasia	Reparación de ADN Control del ciclo celular
<i>PALB2</i>		16p12.2	Cáncer de mama Cáncer de páncreas Anemia de Fanconi	Reparación de ADN	33–58%
<i>BRIP1</i>		17q23.2	Cáncer de mama Anemia de Fanconi	Participación en la actividad <i>BRCA1</i>	DAKOTA DEL NORTE
<i>CHEK2</i>		22q12.1	Cáncer de mama Síndrome de Li-Fraumeni Cáncer de próstata Osteosarcoma	Control del ciclo celular	20-25%
<i>XRCC2</i>		7q36.1	Anemia de Fanconi Insuficiencia ovárica prematura Insuficiencia espermatogénica	Reparación de ADN	DAKOTA DEL NORTE

Adaptación Łukasiewicz, S et. Al. “Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review.”. 2021

Raza

Los mecanismos por el cual asocian la raza a una mayor exposición para padecer cáncer de mama aún no están del todo expuestas, mas sí se encuentra, epidemiológicamente hablando, que existe una mayor incidencia de esta enfermedad en la población blanca, mientras que el índice de defunciones es más alarmante en la población negra, relacionadas también a un índice de sobrevivencia disminuido que otros grupos poblacionales.

Historia reproductiva

Se avala que la exposición a mecanismos hormonales durante la etapa reproductiva en la mujer, como son el estado de gestación, la lactancia, la menarquia y la menopausia y la variabilidad hormonal que ocurre con estas, están entrelazados al proceso de carcinogénesis de la glándula mamaria.(1)

Varios estudios centrados en el estado gestacional de la mujer respaldan el resguardo que proporciona el embarazo respecto al cáncer de mama a partir de la semana 34 de gestación, presentándose el mismo impacto protector el tener al primer hijo a término a los veinte años o menos y la multiparidad posterior al primer embarazo. Véase también que, el tiempo de lactancia que emplee la mujer aminora la carcinogénesis a nivel mamario, ya sea para los subtipos que presenten receptores hormonales y para los que no.

A diferencia del embarazo, la menarquia precoz, por el estímulo estrogénico que acarrea, incrementa la probabilidad de presentar cáncer, incluso tomándose como factor de mal pronóstico, relacionándose con el grado tumoral y compromiso ganglionar.(1,38)

Densidad del tejido mamario

Una glándula mamaria más densa se correlaciona proporcionalmente al riesgo de padecer cáncer de mama indiferente al estado menopáusico de la mujer.(1) Se ha observado mayor densidad en mujeres jóvenes, IMC menor a 25, en estado de gestación o que estén dando de lactar.

Antecedentes personales de cáncer de mama y enfermedades benignas de la mama

Existe una mayor probabilidad de aparición de nuevas lesiones malignas en la glándula mamaria si la mujer padeció de cáncer de mama, mismo efecto ocurre si la mujer ha presentado lesiones no malignas a nivel mamario, siendo los cambios quístico fibrosos y la hiperplasia los que aumentan la probabilidad de padecer dichas neoplasias.(1,38)

- **Factores de riesgo modificables**

Uso o exposición a fármacos

La administración de dietilestilbestrol durante la gestación está significativamente implicado en la carcinogénesis mamaria, evidenciándose a la edad y la dosis como factores claves para un incremento probabilístico de padecer cáncer de mama en las mujeres a las que se les prescribió dicho fármaco, incluso también en la población infantil, siendo esto última materia de investigación en la actualidad. Respecto a otras medicaciones, el uso del tratamiento hormonal, empleado para la menopausia, mayor a 5 años aumenta la exposición y el riesgo de padecer neoplasias mamarias.

En la actualidad es materia de investigación la asociación que presentan los fármacos antidepresivos como la paroxetina y su ampliación en el riesgo de padecer neoplasias mamarias, al igual que el uso de antibióticos como las tetraciclinas.

Actividad física

Está determinada como un factor protector frente a las neoplasias mamarias, indistintamente del estado menopáusico y antecedentes oncológicos que pueda presentar la mujer.

Índice de masa corporal (IMC)

Existe estrecha relación entre la obesidad y el cáncer de mama, evidenciándose al factor hormonal, adipocinas y factores de crecimiento como responsables prioritarios condicionante de la enfermedad.

Si de por sí la obesidad condiciona a la aparición de neoplasias a nivel mamario, también influye en la aparición de neoplasias Luminal B, mediante inmunohistoquímica, con receptores de estrógeno (+) y progesterona (+).

El adipocito al desarrollarse de manera exagerada predispone a que se incite una condición inflamatoria en el organismo femenino con la expresión de citoquinas y adipocinas, perjudicándose más aún con el incremento hormonal y acción de la aromatasa para un incremento exagerado de células epiteliales, resultando en neoplasias con un comportamiento más perjudicial y a resultados más precarios en la población femenina, evidenciado sobre todo en las defunciones y recaídas ocasionadas por esta enfermedad.(1,41)

Consumo de alcohol

Si bien el alcohol suele ser causa relevante para la mayoría de los cánceres del aparato digestivo, también se ha encontrado correlación con un aumento de probabilidad de padecer neoplasias mamarias en mujeres menores de 40 años, en especial de receptores de estrógeno (+), ya sea por un crecimiento alarmante de los estrógenos a consecuencia del consumo o por la obesidad condicionada por las bebidas alcohólicas contribuyendo a la carcinogénesis en la glándula mamaria.(1,38)

Hábitos relacionados al tabaco

Se encontró evidencia que los radicales libres generados del tabaco ocasionan variaciones alteradas a nivel de los genes oncosupresores como el gen p53. Concerniente a esto, el tabaquismo contribuye a la carcinogénesis mamaria, sobre todo en la población femenina más joven(1,38)

Insuficiencia de vitaminas

Una dieta rica en vitaminas ejerce un impacto preventivo frente a las neoplasias mamarias. Concerniente a la literatura la vitamina D confiere un efecto protector a la mujer frente la carcinogénesis mamaria indiferentemente de la edad y el estado menopáusico, a su vez se busca esclarecer el impacto favorecedor de las vitaminas C, E, complejo B y ácido fólico frente al cáncer de mama.(1)

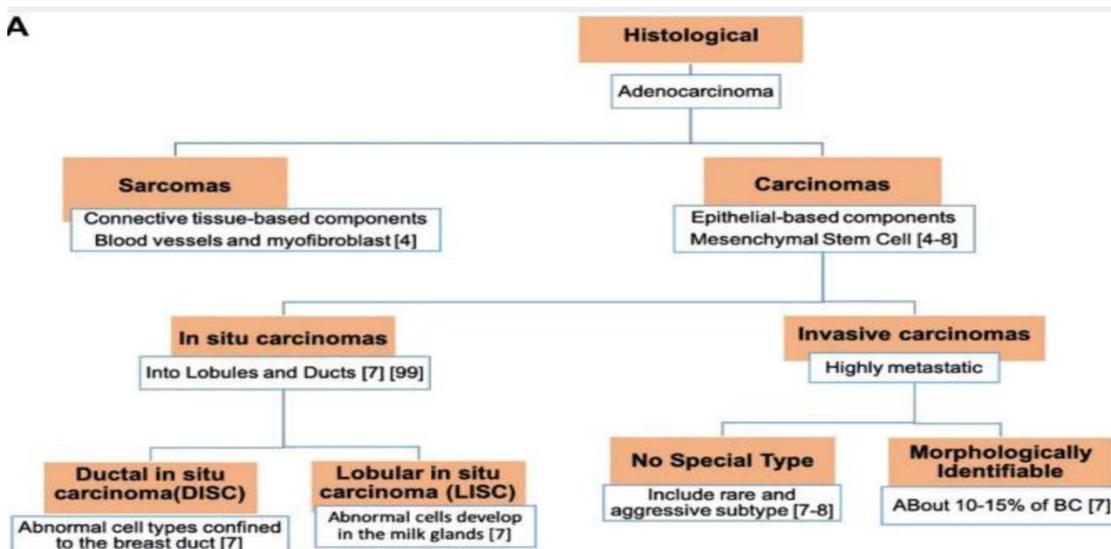
2.2.2.3 Clasificación del cáncer de mama

Clasificación histológica

Teniendo en cuenta la zona anatómica de la aparición de la neoplasia, se evidencia un aproximado de 18 subtipos, diferentes histológicamente, encasillados dentro de sarcomas y carcinomas. La mayoría de neoplasias mamarias se engloban dentro de los carcinomas, tan solo el 1% se enmarca dentro de los sarcomas.

Concerniente a los carcinomas podemos evidenciarlos en in situ, localizados en las zonas de la anatomía mamaria, y en invasivos, con capacidad invasora alta, apreciándose un 80% al carcinoma ductal invasivo como el patrón histológico más diagnosticado (Figura 3). (1,41)

Figura 3. Clasificación Histológica del Cáncer de Mama



Adaptación Zubair, M et al. "Advanced Approaches to Breast Cancer Classification and Diagnosis". 2021

Clasificación molecular

Mediante inmunohistoquímica se ha evidenciado la presencia de 4 subtipos moleculares de neoplasias mamarias: Las de subtipo luminal, organizadas también en tipo A y tipo B, de receptores Her2 (+), triple negativo (Figura 4). (1,41,42)

Cáncer de mama de tipo luminal

Son el grupo más frecuente al diagnóstico concerniente a las neoplasias mamarias con un 70% de incidencia en la población femenina. Este grupo se distingue por poseer receptores de estrógeno (+), subclasificándose a su vez en:

- **Subtipo luminal A:** Subtipo más hallado al diagnóstico, expresa receptores de estrógeno (+), progesterona > al 20% (+) y Her2 (-), con una baja expresión del Ki67 <14%, con tendencia a un desarrollo gradual y a pronóstico favorable. Al presentar receptores de estrógeno (+) va a tener buena respuesta a la terapia mediada con tamoxifeno. (41,42)
- **Subtipo luminal B:** Van a presentar receptores de estrógeno (+) en menor número respecto al luminal A, progesterona <20%, con una expresión de Ki67 >14%, pudiendo ser receptor Her2 (+) o Her2 (-). Suelen estar correlacionados a un pronóstico negativo por el grado de crecimiento exagerado a la que se le asocia. Abarca a las neoplasias que están determinadas por alteraciones en el gen BRCA2, beneficiándose también con la terapia hormonal adjunto a la quimioterapia. (1,41,42)

Cáncer de mama Her2 (+)

Se evidencia en el 15-20% de las neoplasias mamarias, este subtipo presenta una expresión exagerada de receptores Her2 (+), siendo indiferente la presencia de receptores de estrógeno y progesterona.

A grandes rasgos presentan un crecimiento desacelerado en relación a las neoplasias de subtipo luminal. Sin embargo, el tener presente este receptor no es determinante para presentar la clínica de la neoplasia mamaria Her2(+), debido a que suelen compartir la expresión del receptor Her2 con las neoplasias de subtipo luminal B, presentando receptores de estrógeno, progesterona y Her2 positivos, siendo diferenciados por el índice de proliferación Ki67, encontrándose valores entre 15-30% en el subtipo B frente a un índice de proliferación Ki67 superior al 30% en los Her2 (+).(1,42)

Cáncer de mama triple negativo (+)

Con una afectación del 15-20% de la población femenina, sobre todo en aquellas con una edad por debajo de los 40 años, este tipo de neoplasias no expresan receptores para estrógeno, progesterona ni Her2.

Preponderantemente las alteraciones solo a nivel del gen BRCA 1 suelen expresar a este subtipo de neoplasia mamaria, pudiéndose añadirse alteraciones a nivel del gen BRCA 2, pero en menor cuantía. Suelen ser tumores con una mayor afectación, asociándose, consecuentemente, a un pronóstico demasiado pobre en relación a los otros subtipos de neoplasias mamarias.(1)

Figura 4. Distribución Molecular de las Neoplasias mamarias

	Luminales		HER2		Triplenegativo	
	50%	15%	20%		15%	
Tipo molecular	Luminal A	Luminal B	Luminal	Enriquecido	No basal-like	Basal-like
Receptor E	+++	++	++	-	-	-
Receptor Pr	+++ (>20%)	+/-	+/-	-	-	-
HER2	-	-	+++	+++	-	-
CK 5/6	-	-	-	-	-	+++
HER1	-	-	-	-	-	+++
Grado histológico	I y II	II y III	III	III	III	III
Ki67	< 14%	14-30%	> 14%	alto	alto	alto
Mutaciones		BRCA2		en p53 (40-80%)		en p53 (100%) 85% de BRCA1
Formas histológicas	CA tubular, CDI, CLI de bajo grado				CDI poco diferenciados, metaplásico y algunos de mejor pronóstico: CA medular, adenoideo-quístico, apocrino, fibromatosis-like...	
Pronóstico	bueno	intermedio	intermedio	malo	malo	
Tratamiento	Hormonoterapia	Hormonoterapia QT	Hormonoterapia QT Herceptin	QT Herceptin	QT Y otras actualmente en investigación	
Respuesta a QT	baja	intermedia	alta	alta	alta	

Adaptación Horvath Eleonora. "Subtipos moleculares del cáncer mamario - lo que el radiólogo dedicado a imágenes mamarias debe saber". 2021

Clasificación del cáncer de mama según American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Si bien el sistema TNM se torna relevante para el estadiaje de la mayoría de neoplasias, suelen presentarse otras características que condicionan el factor pronóstico de la enfermedad, motivo por el cual se debe emplear un mecanismo de estadiaje que abarque el área anatómica y características propias de las neoplasias mamarias.

Por tal motivo el sistema de clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) presenta relevancia clínica debido a que adjunta la clasificación de las neoplasias mamarias, inmunohistoquímica presente en estas y el grado de afectación del cáncer.

La clasificación de estadiaje se emplea en dos tiempos: Uno clínico donde se recoge el TNM, subtipo de la neoplasia y presencia de marcadores como valuación de inicio en toda mujer con diagnóstico de cáncer de mama, y, posteriormente, uno patológico que concierne a los resultados postcirugía y la tendencia de los marcadores dando una tasa pronóstica final (Anexo 13).(1,41,43)

Modelos basados en biomarcadores inflamatorios

Índice neutrófilo/linfocitario (INL)

Diversos estudios expresan la estrecha asociación concerniente al índice neutrófilo/linfocitario (INL) y la pobre tasa de sobrevivencia en la neoplasia mamaria, principalmente por la respuesta inflamatoria a la que refleja. Avalan el papel inmunovigilante dada por el grupo linfocitario, en contraposición a estímulo angiogénico y progresión neoplásica dada por los neutrófilos en el contexto inflamatorio, dado por una supresión de la actividad inmunológica.(1)

Índice plaqueta/linfocitario (IPL)

Parámetro dado por el hemograma del paciente con un valor pronóstico de importancia frente a las neoplasias mamarias, resultante de la división entre el número de plaqueta sobre el de linfocitos.

Se ha evidenciado el papel fundamental del recuento plaquetario y el factor pronóstico en diversas neoplasias mediante estudios que respaldan las vías por la

cual factores estimulantes plaquetarios se asocian a la protección de las células neoplásicas frente la acción de las células inmunológicas del cuerpo, formaciones neovasculares y progresión neoplásica.(1,44)

Índice monocito/linfocitario (IML)

Concerniente al índice monocito/linfocitario y el cáncer de mama, se evidenció la implicancia del linfocito contra componentes con actividad citotóxica para evitar un crecimiento neoplásico, por otro lado, los monocitos favorecen el crecimiento angiogénico en la carcinogénesis mamaria, incluso al comportamiento metastásico de esta.

2.2.2.4 Tratamiento del cáncer de mama

Al ser una enfermedad variada, ya sea en su composición histológica y molecular, la terapéutica estará dirigida a las características que presenten según el subtipo que se exprese.(41)

Cirugía

La literatura avala dos métodos concernientes a la intervención quirúrgica a nivel mamario: La lumpectomía y la mastectomía total.

La lumpectomía consiste en seccionar el área afectada por la neoplasia conservando el tejido mamario sano, mientras que la mastectomía es la extirpación completa, con una posterior cirugía reconstructiva a nivel mamario, ambos asociados con la resección ganglionar de la zona afectada y la realización de biopsia de ganglio centinela.

Para la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), al optar el tratamiento para la neoplasia mamaria se debe tener en cuenta la extensión de la neoplasia, factibilidad quirúrgica y el subtipo de la neoplasia, sin dejar de lado el albedrío de la paciente para mantener la glándula mamaria afectada.

El realizar una lumpectomía expresa efectos positivos en la paciente, estéticamente y funcionalmente hablando, sin embargo, suelen requerir de la mastectomía completa con el paso de los años.(1)

Quimioterapia

Terapéutica sistémica que puede ser empleada en cualquier periodo de tratamiento en el cáncer de mama, mediante el uso esquemático de 5-fluorouracilo, Ciclofosfamida y Carboplatino o Capecitabina, Docetaxel y Doxorubicina

Si bien con el uso de la quimioterapia se muestra eficacia frente a las neoplasias mamarias, esto no lo exime de presentar efectos negativos clásicos como sensación de náuseas, molestias gastrointestinales, cansancio, afta bucal, y otros como la caída del pelo, aplasia medular o pancitopenia. Siendo los relacionados a la menstruación y fecundidad los más importantes a recalcar en la población joven.(1)

Radioterapia

Terapéutica limitada a la zona afectada por la neoplasia posterior al procedimiento quirúrgico o la quimioterapia, evitando la recurrencia de la neoplasia mamaria en la mujer presentando un impacto favorable frente a neoplasias mamarias diseminadas o que ya no se pueden resear. Si bien este método se emplea por un aumento a nivel de sobrevivencia y minimizar la probabilidad de recurrencia a nivel mamario, suele presentar efectos locales como irritabilidad, oscurecimiento del área donde se realizó la radiación y linfedema.

Los métodos por el cual suele emplearse la radioterapia van a ser por vía intraoperatoria, conformada tridimensional y de intensidad modulada realizándose en el área que dejó el tumor, para así poder preservar tejido mamario sano.(1)

Terapia hormonal

Terapéutica limitada para cáncer de mama de subtipo luminal, ya que presentan como finalidad la reducción de los valores de estrógeno en sangre, evitando así su implicancia en la carcinogénesis mamaria.

Este método terapéutico es de vital importancia en neoplasias de mama diseminadas y recurrencia de estas. Se van a presentar dos vías de tratamiento: Mediante la inhibición del receptor estrogénico con el uso de tamoxifeno y la reducción estrogénica a cargo del anastrozol.

Terapia biológica

Terapéutica con cierta tendencia limitada para cáncer de mama con receptores Her2 (+) mediante el uso de medicamentos como el Trastuzumab, Neratinib, Lapatinib y Pertuzumab. Se ha evidenciado también el uso del Atezolizumab y su beneficiosa implicancia frente a las neoplasias mamarias triple negativo y del Denosumab frente a las neoplasias mamarias que presentan diseminación ósea.(1)

2.2.2.5 Prevención del cáncer de mama

Si bien esta neoplasia está condicionada por muchos factores propios del organismo y de la interacción con el ambiente y los estilos de vida inadecuados adoptados por la mujer, la probabilidad de padecer esta enfermedad va a decrecer en cierta medida se acojan a cambios en la mala forma de vivir a la que puedan estar expuestas, la autoevaluación de la zona mamaria y realizar cribados mediante ecografía o mamografía para un diagnóstico temprano en el caso la paciente padezca de la enfermedad, siendo a partir de los 45 años la edad donde toda mujer debe de realizarse esta prueba y 40 años si presentase algún factor que la condicione a padecer cáncer de mama.(38,39)

Diversos estudios avalan que una conservar un peso bajo parámetros normales decrece también el riesgo de padecer de neoplasias mamarias, pudiéndose reforzar con la adquisición de hábitos dietéticos, realización de actividades diarias por lo menos 30 minutos cada día, son pautas que a largo plazo generarán un impacto favorable para prevenir la enfermedad.(39)

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

❖ **Cáncer de mama de tipo luminal:** Subtipo frecuente de cáncer de mama, en un 70%, establecido por inmunohistoquímica. En este subtipo se incluyen a:

Luminal A: Subtipo más hallado al diagnóstico, expresa receptores de estrógeno (+), progesterona > al 20% (+) y Her2 (-), con una baja expresión del Ki67 <14%, con tendencia a un desarrollo gradual y a pronóstico favorable. Al presentar receptores de estrógeno (+) va a tener buena respuesta a la terapia mediada con tamoxifeno.(41,42)

Luminal B: Van a presentar receptores de estrógeno (+) en menor número respecto al luminal A, progesterona <20%, con una expresión de Ki67 >14%, pudiendo ser receptor Her2 (+) o Her2 (-). Suelen estar correlacionados a un pronóstico negativo por el grado de crecimiento exagerado a la que se le asocia. Abarca a las neoplasias que están determinadas por alteraciones en el gen BRCA2, beneficiándose también con la terapia hormonal adjunto a la quimioterapia.(1,41,42)

❖ Grado histológico del tumor: Es una combinación de grado nuclear, tasa mitótica y formación de túbulos, que describe el aspecto de las células tumorales bajo un microscopio, pudiendo predecir la agresividad de una célula tumoral.

❖ Índice de masa corporal: Definido como un número que se calcula con base en el peso y la estatura de la persona, usándose para identificar las categorías de peso que pueden llevar a problemas de salud, generalmente sobrepeso y obesidad.(28)

❖ Anticonceptivos orales: Métodos para prevenir la concepción. Dependiendo si son orales o no, las primeras contienen hormonas que impiden que los óvulos salgan de los ovarios. La mayoría de los anticonceptivos orales contienen estrógeno y progestina. También se llama píldora anticonceptiva.(28)

❖ Índice neutrófilo - linfocitario: Definido como biomarcador inflamatorio sistémico cuantitativo a disponibilidad de manera rutinaria que se obtiene de la división del recuento de neutrófilos por el recuento de linfocitos del hemograma completo paciente.(45)

❖ Índice plaqueta - linfocitaria: Índice que indica la carga inflamatoria sistémica cuantitativa que se obtiene de la división del recuento absoluto de plaquetas por el recuento de linfocitos absolutos extraído del hemograma completo del paciente.(44,46)

❖ Marcador 15-3: Es una proteína que corresponde a la glicoproteína mucina-1 (MUC-1), se emplea en la práctica clínica como marcador tumoral del cáncer de mama en un 90% de casos, especialmente útil para monitorear el curso de la enfermedad avanzada y verificar la efectividad de los tratamientos realizados.(15)

❖ Amplitud de distribución eritrocitaria: Análisis que presenta una medida cuantitativa de la variación en el tamaño de glóbulos rojos circundantes, atribuido a estados de inflamación inveterada.(7)

❖ Albúmina: Proteína plasmática más importante cuantitativamente que circula entre los rangos de 3,4 - 5,4 g/dL.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPOTESIS:

3.1.1. HIPOTESIS GENERAL:

- Existe asociación significativa entre los factores clínicos-laboratoriales y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2016-2020.

3.1.2. HIPOTESIS ESPECÍFICAS:

- H1: Existe asociación significativa entre el grado histológico y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo.
- H2: Existe asociación significativa entre el índice de masa corporal (IMC) y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo.
- H3: Existe asociación significativa entre el uso de anticonceptivos y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo.
- H4: Existe asociación significativa entre el índice neutrófilo-linfocitario (INL) y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

- H5: Existe asociación significativa el índice plaqueta-linfocitaria (IPL) y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo.
- H6: Existe asociación significativa entre el marcador CA15.3 y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo.
- H7: Existe asociación significativa entre la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo.
- H8: Existe asociación significativa entre la albúmina y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

3.2. PRINCIPALES VARIABLES DE INVESTIGACIÓN

VARIABLE DEPENDIENTE:

- ✓ Cáncer de mama de tipo luminal

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- ✓ Grado histológico del tumor
- ✓ Índice de masa corporal
- ✓ Uso de anticonceptivos
- ✓ Índice neutrófilo - linfocitario
- ✓ Índice plaqueta – linfocitaria
- ✓ Marcador CA 15-3
- ✓ Amplitud de Distribución Eritrocitaria
- ✓ Albúmina

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El tipo de estudio empleado en el presente estudio se llevó a cabo como observacional, cuantitativo, retrospectivo, de casos y controles.

- ✓ **Observacional**, porque no hubo ni se ejerció un control directo de las variables, no hubo manipulación de variables, solo se observó.
- ✓ **Cuantitativo**, ya que se tomaron los datos de la ficha de recolección de datos, que posteriormente fueron analizados mediante métodos estadísticos, donde se identificó las relaciones posibles entre las variables
- ✓ **Retrospectivo**, por cuanto la recolección de datos se realizó a partir de la historia clínica de pacientes con cáncer de mama de tipo luminal, mediante inmunohistoquímica, que fueron diagnosticadas en un período fijo, ocurrido en el pasado
- ✓ **Casos y controles**, ya que se estudiaron casos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama de tipo luminal que presentaron ciertos factores clínicos-laboratoriales y a otras pacientes diagnosticadas con cáncer de mama diferentes a la de tipo luminal que presentaron los mismos factores clínicos-laboratoriales, donde se determinó si existe asociación entre dichos factores y el tipo de neoplasia en la población de estudio.

4.2. POBLACIÓN Y UNIDAD DE ANÁLISIS

4.2.1. POBLACIÓN:

El presente estudio incluyó a mujeres con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020

4.2.2. UNIDAD DE ANÁLISIS:

Grupo caso: Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020

Grupo control: Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama diferente al tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020

4.2.3. TAMAÑO MUESTRAL:

El tamaño muestral se realizó mediante el calculador para número de casos y controles, se consideró la frecuencia de exposición entre los controles de 0.67%, un número de 2 controles por cada caso, considerándose un poder estadístico de 0,8% y un nivel de confianza de 95%, así como un Odds Ratio de 2,19 basado en el estudio de Gago-Domínguez, M. et al.(14)

Diseño Casos y Controles	
P_2 : FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN ENTRE LOS CONTROLES	0,67
OR : ODSS RATIO PREVISTO	2,19
NIVEL DE CONFIANZA	0,95
PODER ESTADÍSTICO	0,8
r : NÚMERO DE CONTROLES POR CASO	2
NÚMERO DE CASOS EN LA MUESTRA	102
NÚMERO DE CONTROLES EN LA MUESTRA	204
n : TAMAÑO MUESTRA TOTAL	306

Fuente: Díaz P, Fernández P. "Cálculo del tamaño muestral en estudio de Casos y Controles" Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística Complejo Hospitalario Juan Canalejo A. Coruña Cad Aten Primaria 2002;9:148-150

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula propuesta por: Díaz et al (47) Reemplazando los valores en el Simple Size 2019 se obtuvo un total de muestra para los casos de 102 y para los controles de 204

Siendo la muestra total de 306 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama las cuales cumplieron los criterios de inclusión y exclusión estipulados para la investigación.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CASOS:

- Mujeres con diagnóstico por inmunohistoquímica de cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020
- Mujeres con diagnóstico por inmunohistoquímica de cáncer de mama de tipo luminal con historia clínica en el área de estadística del hospital
- Mujeres con diagnóstico por inmunohistoquímica de cáncer de mama de tipo luminal con datos completos en la historia clínica

CONTROLES:

- Mujeres con diagnóstico por inmunohistoquímica de cáncer de mama de tipo no luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020
- Mujeres con diagnóstico por inmunohistoquímica de cáncer de mama de tipo no luminal con historia clínica en el área de estadística del hospital
- Mujeres con diagnóstico por inmunohistoquímica de cáncer de mama de tipo no luminal con datos completos en la historia clínica

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con cáncer de mama no tengan confirmación por inmunohistoquímica
- Pacientes atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo que estén en período de gestación
- Historias clínicas que no se encuentren en el área de estadística del hospital
- Historias clínicas de pacientes que no tengan información completa o que no contemplen los datos necesarios para la investigación

4.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES (Ver anexo 1.)

4.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la recolección de datos se empleó la técnica de recolección de documentación, ya que se revisó historias clínicas y libros de registro de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo. El instrumento utilizado fue una ficha de recolección de datos donde se consignó cada variable del estudio realizado. La ficha fue diseñada para la recolección y fácil tabulación en la base de datos correspondiente

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v 27 - IBM (Statistical Package for the Social Sciences - International Business Machines Corporation) a partir de la base de datos proporcionada por las fichas de recolección de datos, tomándose en cuenta las variables a estudiar en la presente investigación. También se realizó el control de calidad de los datos, ya que se verificó la digitación para así encontrar datos faltantes o inconsistentes y proceder a la depuración de errores, finalmente se formó la base de datos y se recodificó las variables tomándose en cuenta la operacionalización de las variables. Los resultados de estadística descriptiva se presentaron y organizaron en cuadros simples de frecuencia y en gráficos.

Los resultados analíticos se presentaron en tablas de doble entrada.

Análisis bivariado

Para determinar los factores clínicos-laboratoriales asociados al cáncer de mama de tipo luminal, se empleó la prueba estadística Chi cuadrado y la correlación de continuidad, posterior a ello se identificaron las variables significativamente asociadas a cáncer de mama de tipo luminal mediante el cálculo del Odds Ratio con su correspondiente intervalo de confianza de 95%, donde se consideró un nivel de significancia un " p " < 0.05.

Análisis multivariado

Para determinar la relación entre múltiples variables se empleó la Regresión logística ya que trata de un modelo que se utiliza para predecir las probabilidades de los diferentes resultados posibles dado el efecto de otras variables independientes sobre la variable dependiente. Se utilizó la medida de asociación Odds ratio ajustado y se consideró un nivel de significancia de $p < 0,05$.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma con constancia PG-49-021 y del Comité de ética en investigación biomédica del Hospital Nacional Dos de Mayo con oficio N° 0777-2021-OCDI-HNDM.

No se evidenció vulnerabilidad de los aspectos éticos, ya que todos los procedimientos que se realizaron en el presente estudio preservaron la integridad y los derechos fundamentales de los pacientes sujetos a investigación. Se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos, estos serán anónimos. El consentimiento informado no fue necesario, ya que se obtuvieron los datos a través de las historias clínicas.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

Para el presente estudio se cuantificó con un total de 306 historias clínicas, de las cuales 104 correspondían a pacientes con cáncer de mama de tipo luminal y 202 a pacientes con cáncer de mama de tipo no luminal, describiéndose como de tipos triple negativo y Her2 (+), de acuerdo a nuestro estudio de casos y controles, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión expuestos.

El análisis estadístico demostró que la edad media en las pacientes con cáncer de mama de tipo luminal fue de 53.73 años mientras que, en el grupo de pacientes con cáncer de mama de tipo no luminal, la edad media fue de 52.71 años. En tanto que, al categorizar la edad de las pacientes, se evidenció que del total de mujeres con cáncer de mama de tipo luminal el 75 % presentaban una edad menor de 60 años, y un 25 % tenían una edad \geq a 60 años, por otro lado, en las pacientes con cáncer

de mama de tipo no luminal, un 75.2 % presentaban una edad menor de 60 años y un 24.8 % presentaban una edad mayor o igual a 60 años.

Del total de mujeres con cáncer de mama de tipo luminal el 45.2 % eran premenopáusicas al momento del diagnóstico, mientras que el 54.8 % ya se encontraban en el estadio de postmenopausia al momento del diagnóstico, por otro lado, en el grupo de mujeres con cáncer de mama de tipo no luminal el 40.6 % eran premenopáusicas al momento del diagnóstico mientras que el 59.4 % se encontraban en el estadio de postmenopáusicas al momento del diagnóstico.

Concerniente al índice de masa corporal (IMC) se evidenció que del grupo de mujeres con cáncer de mama de tipo luminal el 30.8 % presentaba un IMC Normal (<25), mientras que el 69.2 % presentaba un IMC en rangos de Sobrepeso/obesidad (≥ 25), por otro lado, en el grupo de mujeres con cáncer de mama de tipo no luminal el 33.2 % presentaba un IMC Normal (<25) y un 66.8 % presentaba un IMC en rangos de Sobrepeso/obesidad (≥ 25).

Asimismo, respecto al uso de métodos anticonceptivos, en el grupo de mujeres con cáncer de mama luminal 66.3 % eran usuarias de estos métodos mientras un 33.7 % no referían uso de estos, mientras que en el grupo de mujeres con cáncer de mama de tipo no luminal, el 50.5 % eran usuarias de estos métodos frente a un 49.5 % que no referían uso de estos métodos. En relación a estas cifras el 52.9 % usaba anticonceptivos hormonales, mientras un 13.5 % hacían uso de anticonceptivos no hormonales, frente al grupo de mujeres con cáncer de mama de tipo no luminal donde el 36.6 % usaban anticonceptivos hormonales y 13.9 % usaban anticonceptivos no hormonales.

Tabla 1: Estadística descriptiva y análisis univariado de las variables independientes

		Caso		Control	
		N	%	N	%
Edad		53.7	13.1	52.7	10.7
Rango de edad	Total	104	100.0	202	100.0
	Menor de 60 años	78	75.0	152	75.2
	Mayor igual de 60 años	26	25.0	50	24.8
Premenopáusica al diagnóstico	Si	47	82	82	40.6
	No	57	120	120	59.4
Postmenopáusica al diagnóstico	Si	57	120	120	59.4
	No	47	82	82	40.6
Rango IMC	<25	32	30.8	67	33.2
	>25	72	69.2	135	66.8
Usaria de método anticonceptivo	Si	69	66.3	102	50.5
	No	35	33.7	100	49.5
Tipo de método anticonceptivo	No	35	33.7	100	49.5
	Anticonceptivo hormonal	55	52.9	74	36.6
	Anticonceptivo no hormonal	14	13.5	28	13.9
Antecedentes	No tiene antecedentes (11)	23	22.1	46	22.8
	1-2 antecedentes	21	20.2	70	34.7
	>3 antecedente	60	57.7	86	42.6
Grado histológico del Cáncer de mama	Bien diferenciado (G1)	40	38.5	101	50.0
	Moderadamente diferenciado (G2)	61	58.7	80	39.6
	Pobremente diferenciado (G3)	3	2.9	21	10.4
Rango de INL	<3	100	96.2	166	82.2
	>3	4	3.8	36	17.8
Rango de IPL	<150	64	61.5	132	65.3
	>150	40	38.5	70	34.7
Rango del ADE	<13.82	57	54.8	124	61.4
	>13.82	47	45.2	78	38.6
Rango CA 15.3	<25 UI/ml	93	89.4	116	57.4
	>25 UI/ml	11	10.6	86	42.6
Rango de albúmina	<3.5 UI/ml	46	44.2	123	60.9
	>3.5 UI/ml	58	55.8	79	39.1

Asimismo, en relación a los antecedentes, en el grupo de mujeres con cáncer de mama de tipo luminal el 22.1 % no presentaban ningún antecedente, el 20.2 % presentaban de uno a dos antecedentes y el 57.7 % de más de 3 antecedentes, por otro lado, en el grupo de mujeres con cáncer de mama de tipo no luminal el 22.8 %

no presentaban ningún antecedente, el 34.7 % presentaban de uno a dos antecedentes y el 42.6 % de más de 3 antecedentes. Respecto al grado histológico, en las mujeres con cáncer de mama de tipo luminal el 38.5 % eran de grado bien diferenciado, un 58.7 % eran moderadamente diferenciado y 2.9 % eran mal diferenciados, frente al grupo de mujeres con cáncer de tipo no luminal donde un 50 % eran de grado bien diferenciado, un 39.6 % de característica moderadamente diferenciado y un 10.4 % de tipo mal diferenciado.

Con respecto a rangos de los índices, el índice neutrófilo-linfocitario (INL), en mujeres con cáncer de mama de tipo luminal el 96.2 % presentaba un INL <3 frente al 3.8 % que tenía un INL \geq 3, mientras tanto en las mujeres con cáncer de mama de tipo no luminal un 82.2 % presentaban un INL <3 y un 17.8 % un INL \geq 3.

Mientras que con el índice plaqueta-linfocitario (IPL), en mujeres con cáncer de mama de tipo luminal el 61.5 % presentaba un IPL <150 frente al 38.5 % que tenía un IPL \geq 150, mientras tanto en las mujeres con cáncer de mama de tipo no luminal un 65.3 % presentaban un IPL <150 y un 34.7 % un IPL \geq 150. De igual importancia, en relación con la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), en el grupo de mujeres con cáncer de mama de tipo luminal, 54.8 % de estas presentaban un ADE <13.82 frente un 45.2 % que presentaban un ADE \geq 13.82, mientras que en el grupo de mujeres con cáncer de mama de tipo no luminal el 61.4 % contaban con un ADE <13.82 frente un 38.6 % que presentaban un ADE \geq 13.82.

Concerniente con el marcador tumoral CA 15.3, en el grupo de mujeres con cáncer de mama de tipo luminal, el 89.4 % presentaba valores <25 UI/ml frente un 10.6 % que presentaban valores igual o por encima de 25 UI/ml, por otro lado, en el grupo de mujeres con cáncer de mama de tipo no luminal, el 57.4 % presentaban valores <25 UI/ml frente un 42.6 % que presentaban valores \geq 25 UI/ml. Por último, respecto a la albúmina, en el grupo de mujeres con cáncer de mama de tipo luminal, el 44.2 % presentaba sus valores < 3.5 UI/ml frente un 55.8 % que presentaban valores igual o por encima de 3.5 UI/ml, por otro lado, en el grupo de mujeres con cáncer de mama de tipo no luminal, el 60.9 % presentaban valores < 3.5 UI/ml frente un 39.1 % que presentaban valores \geq 3.5 UI/ml. (Tabla 1)

Tabla 2 Modelo de regresión logística crudo

Parámetro		P valor	OR crudo	95% de intervalo de confianza de OR crudo	
				Inferior	Superior
Rango de edad	≥ 60	0.962	0.987	0.571	1.705
	< 60		1		
Premenopáusica al diagnóstico	Si	0.441	0.829	0.514	1.336
	No		1		
Postmenopáusica al diagnóstico	Si	0.441	1.207	0.749	1.945
	No		1		
Rango IMC	Sobrepeso/obesidad (≥ 25)	0.671	0.896	0.538	1.490
	Normal (< 25)		1		
Usaria de método anticonceptivo	Si	0.009	0.517	0.317	0.846
	No		1		
Tipo de método anticonceptivo	Anticonceptivos hormonales	0.350	0.700	0.331	1.479
	Anticonceptivos no hormonales	0.004	0.471	0.280	0.792
	No		1		
Antecedentes	2 o más	0.276	0.717	0.394	1.305
	uno	0.152	1.667	0.829	3.352
	ninguno		1		
Grado histológico de cáncer de mama	Pobremente diferenciado (G3)	0.114	2.772	0.783	9.812
	Moderadamente diferenciado (G2)	0.009	0.519	0.317	0.852
	Bien diferenciado (G1)		1		
Rango INL	≥ 3	0.002	5.422	1.874	15.686
	< 3		1		
Rango IPL	≥ 150	0.511	0.848	0.520	1.385
	< 150		1		
Rango ADE	≥ 13.82	0.268	0.763	0.473	1.232
	< 13.82		1		
Rango CA 15.3	≥ 25 UI/ml	0.000	6.268	3.162	12.426
	< 25 UI/ml		1		
Rango Albúmina	≥ 3.5 UI/ml	0.006	0.509	0.315	0.823
	< 3.5 UI/ml		1		

Siguiendo con el análisis de regresión simple, aquellas mujeres usuarias de métodos anticonceptivos tenían 48,3% menos posibilidad de presentar un cáncer de mama de tipo luminal frente aquellas que no hacían uso de estos métodos anticonceptivos (OR=0.517; IC95%:0.317-0.846; p=0.009).

En concatenación a este último resultado, aquellas mujeres con método no hormonal presentaban 52.9 % menos posibilidad de presentar un cáncer de mama

de tipo luminal frente a aquellas que no presentaban un método anticonceptivo (OR=0.471; IC95%:0.280-0.792; p=0.004). Por otro lado, aquellas mujeres con un grado histológico moderadamente diferenciado presentaban 48.1% menos posibilidad de presentar un cáncer de mama de tipo luminal frente a aquellas que tenían un grado histológico bien diferenciado (OR=0.519; IC95%: 0.317-0.852; p=0.009).

Concerniente a los índices, aquellas mujeres que presentaban un INL ≥ 3 presentaban un OR crudo de 5.422 más posibilidades de presentar un cáncer de mama de tipo luminal frente a aquellas que presentaban un INL <3 (OR=5.422; IC95%:1.874-15.686; p=0.002). Por otro lado, aquellas mujeres con el marcador tumoral CA 15.3 ≥ 25 UI/ml presentaban un OR crudo de 6.268 más posibilidades de presentar un cáncer de mama de tipo luminal frente a aquellas con un CA 15.3 <25 UI/ml (OR=6.268; IC95%:3.162-12.426; p=0.000). Por último, respecto a la albúmina, en el grupo de mujeres con un valor de albúmina ≥ 3.5 UI/ml presentaban 49.1% menos posibilidades de presentar un cáncer de mama de tipo luminal frente a aquellas que presentaban valores < 3.5 UI/ml (OR=0.509; IC95%:0.315-0.823; p=0.006).

Las otras variables que se presentan en la tabla no demostraron una asociación significativa estadísticamente (Tabla 2).

Tabla 3: Modelo de regresión logística ajustado

Parámetro		P valor	OR Ajustado	95% de intervalo de confianza de OR crudo	
				Inferior	Superior
Rango de edad	≥ 60	0.625	0.826	0.383	1.779
	< 60		1		
Premenopáusica al diagnóstico	Si	0.769	1.091	0.611	1.946
	No		1		
Postmenopáusica al diagnóstico	Si		1		
	No		1		
Rango IMC	Sobrepeso/obesidad (≥ 25)	0.853	0.948	0.537	1.672
	Normal (< 25)		1		
Usaria de método anticonceptivo	Si	0.027	0.470	0.241	0.919
	No		1		
Tipo de método anticonceptivo	Anticonceptivos hormonales	0.133	1.894	0.824	4.357
	Anticonceptivos no hormonales *		1		
	No		1		
Antecedentes	2 o más	0.991	1.004	0.483	2.087
	uno	0.069	2.179	0.942	5.041
	ninguno		1		
Grado histológico de cáncer de mama	Pobremente diferenciado (G3)	0.144	3.710	0.640	21.511
	Moderadamente diferenciado (G2)	0.004	0.412	0.224	0.758
	Bien diferenciado (G1)		1		
Rango INL	≥ 3	0.005	6.722	1.753	25.773
	< 3		1		
Rango IPL	≥ 150	0.041	0.475	0.233	0.969
	< 150		1		
Rango ADE	≥ 13.82	0.320	0.741	0.411	1.338
	< 13.82		1		
Rango CA 15.3	≥ 25 UI/ml	0.000	6.034	2.823	12.900
	< 25 UI/ml		1		
Rango Albúmina	≥ 3.5 UI/ml	0.380	0.771	0.431	1.379
	< 3.5 UI/ml		1		

*Anticonceptivos no hormonales: Definido en cero porque este parámetro es redundante.

Ahora apreciamos que, según la tabla 3, aquellas mujeres usuarias de métodos anticonceptivos, un grado histológico moderadamente diferenciado, un rango de INL >3, un rango de IPL >150 y valores de CA 15.3 ≥ 25 UI/ml mantuvieron su significancia estadística, mostrándose así asociación válida aún en la regresión múltiple.

Aquellas mujeres usuarias de métodos anticonceptivos tenían 53% menos posibilidad de presentar un cáncer de mama de tipo luminal frente a aquellas que no hacían uso de estos métodos anticonceptivos (OR=0.470; IC95%:0.241-0.919; p=0.027). Así mismo, aquellas mujeres con un grado histológico moderadamente diferenciado presentaban 58.8% posibilidad de presentar un cáncer de mama de tipo luminal frente a aquellas que tenían un grado histológico bien diferenciado (OR=0.412; IC95%: 0.224-0.758; p=0.004).

Concerniente a los índices, aquellas mujeres que presentaban un INL ≥ 3 presentaban un OR ajustado de 6.722 más posibilidades de presentar un cáncer de mama de tipo luminal frente a aquellas que presentaban un INL <3 (OR=6.722; IC95%:1.753-25.773; p=0.005). Asimismo, aquellas mujeres que presentaban un IPL ≥ 150 presentaban 52.5% menos posibilidades de presentar un cáncer de mama de tipo luminal frente a aquellas que presentaban un IPL <150 (OR=0.475; IC95%:0.233-0.969; p=0.041)

Por último, respecto al marcador CA 15.3, aquellas mujeres con valores ≥ 25 UI/ml presentaban un OR ajustado de 6.034 más posibilidades de presentar un cáncer de mama de tipo luminal frente a aquellas con un CA 15.3 <25 UI/ml (OR=6.034; IC95%:2.823-12.900; p=0.000).

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio se planteó la relación entre los factores clínicos-laboratoriales y el cáncer de mama de tipo luminal, quedando en evidencia a través del análisis bivariado y multivariado, que ser usuaria de métodos anticonceptivos, tener un grado histológico moderadamente diferenciado, tener un rango de INL ≥ 3 , tener un rango de IPL ≥ 150 y tener un rango CA 15.3 ≥ 25 UI/ml presentaron significancia estadística en mujeres atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020.

En las últimas décadas se viene produciendo un aumento latente relacionado al diagnóstico de enfermedades crónicas frente a las enfermedades infecciosas, siendo una de ellas el cáncer, apreciando que el inadecuado estilo de vida que una mujer lleva actualmente sería un factor importante en la carcinogénesis mamaria. (1)

Concerniente a los resultados de nuestro estudio, se expuso que el cáncer de mama de subtipo luminal representó el 34%, valor similar al estudio nacional de Maravi-Ruiz que encuentra un predominio del cáncer de mama de tipo luminal en un 41.29%. Sin embargo, existen otros estudios que avalan la prevalencia de subtipo luminal frente a los subtipos no luminales (48) Torrejón et al encontró una prevalencia del 50% en su estudio realizado en España (49), al igual que un estudio realizado en la India donde se evidenció una prevalencia del 53% (50). Mientras que en el estudio de Gago-Domínguez se encontró una frecuencia del 76.7% de los subtipos luminales(14), similar al realizado por Palomino-Anyarin y Brizuela-Pow Sang, estudio en una población nacional donde se halló una prevalencia de 81% para las neoplasias mamarias luminales (51). Pudiéndose destacar que, si bien las estadísticas muestran mayor preponderancia en América del Norte y Europa, el cáncer de mama de tipo luminal sigue siendo el subtipo más diagnosticado a nivel global, en términos generales (52).

Si bien existen investigaciones que han constatan la asociación entre el IMC y su relación con el subtipo de cáncer de mama, aún existen contradicciones; sin presentarse un consenso. En nuestro estudio, la proporción de mujeres con $IMC \geq 25$ no mostró significancia estadística, resultados que se comparan con los resultados de un gran análisis retrospectivo donde se evaluó a 3767 pacientes con cáncer de mama, estudio donde los autores concluyeron que el subtipo no luminal tenía una asociación significativa con el IMC (53–55). A su vez, en un metanálisis realizado por Cheraghi Z, no se observó la importancia clínica de la obesidad y el riesgo de cáncer de mama(56). Sin embargo, se contrapone al estudio de Gobin-Babu et al, donde las mujeres con $IMC \geq 25$ tuvieron una proporción mayor del subtipo luminal, siendo esta del 51%(50).

Pero otros estudios han demostrado una asociación más probable entre el IMC y el subtipo luminal(57,58).

El posible mecanismo biológico de los subtipos de cáncer de mama asociado con el IMC es multifactorial, pudiéndose rescatar aquellos factores metabólicos como la insulina, la glucosa y la leptina como los más estudiados. De las vías más conocidas está la insulina, que unirse a los receptores de insulina que se expresan en las

células cancerígenas mamarias, activan la señalización a través de las rutas PI3K/Akt y Ras/MAPK, lo que conduce a una mayor proliferación del tumor mamario (59,60).

En numerosos estudios se pone en evidencia la relación que existe entre los métodos anticonceptivos y la carcinogénesis mamaria, relación que contrasta con nuestro estudio, donde se obtuvo un OR de 0.470 (IC95%:0.241-0.919; $p=0.027$), donde se muestra una relevancia significativa respecto al cáncer de mama de tipo luminal. En su contraparte, en el estudio de Bardaweel et al evidenció que su uso presentó un OR de 2.25 (IC 95 %: 1.34–2.79; $p=0,002$) (61). En nuestro estudio no se pudo evaluar dicha asociación porque ambos grupos estudiados presentaron cáncer de mama, por ende, no se pudo evidenciar agrupación con ninguno de los dos.

Por otro lado, un estudio realizado por Marchbanks et al observaron que el uso de anticonceptivos orales no se relacionaba a un aumento de riesgo al cáncer de mama, ya sea concerniente a la cronicidad o a la cantidad de exposición de estrógeno (OR de 1.00, IC 95%: 0,8-1,3). (62) Ahora, respecto la literatura, la carcinogénesis consta de dos fases: Una de iniciación y otra de promoción. En la primera es relevante la mutación genética por factores intrínsecos o extrínsecos, mientras que en la segunda sobresale el incremento de los genes mutados. Si bien acá hablamos todo a nivel molecular, las células mamarias, por naturaleza, van a proliferarse en respuesta al estrógeno, sean poseedoras de genes mutados o no.

Si existe una predominancia del estrógeno sobre la progesterona, existirá mayor proliferación de células mamarias, por ende, las que presenten mutación, aumentando así el riesgo del cáncer de mama dependiendo también a la cronicidad de uso, persistiendo hasta 5-10 años posterior al su uso. (63)

Existen una variedad de grados histomorfológicos y subtipos de cáncer de mama, pudiendo apreciar una relación respecto a la evolución clínica de la enfermedad (64). La diferenciación de estos patrones histológicos suele deberse a la capacidad de formación tubular, pleomorfismo nuclear y al índice mitótico. En términos

generales, los tumores suelen ser de grado G1 o G2, pero también pueden mostrar diferenciación G3 (65,66).

Y con respecto a los subtipos moleculares, los luminales generalmente corresponden al grado histológico G1, sobretodo los luminales A, mientras que los luminales B suele presentar un patrón G2 o superior. (65,66). En nuestro estudio se encontró que el grado histológico moderadamente diferenciado tuvo un OR de 0.412 menor posibilidad de tener subtipo luminal. Resultados que se explayan al estudio de Al-thoubaity realizado en Jordania, donde se pone en evidencia que los cánceres de subtipo luminal presentan cierta tendencia por ser de bajo grado (G1) para los luminales A (62.2%) y de moderado grado (G2) para los luminales B (57.7%) (67). Resultados discordantes al estudio de Maffuz-Aziz et al, realizado en México, donde más del 90% de la población estudiada presentaba patrones G2 y G3, extrapolándose también que la población en cuestión presentaba neoplasias en estadios avanzados al momento del diagnóstico (9).

Con respecto a los marcadores, el INL y el IPL son marcadores caracterizados por la estimación pronóstica que acarrear entorno al cáncer de mama, presentando utilidad también en la clasificación inmunohistoquímica de la carcinogénesis mamaria.

Se debe recalcar que si bien en Latinoamérica existe evidencia de estudios respecto a estos marcadores y la sobrevida en pacientes oncológicos, no existe evidencia suficiente para poder correlacionar al INL y al IPL respecto a la clasificación inmunohistoquímica, por lo que lo hace pionero en el escenario de diagnóstico de los subtipos moleculares.

En nuestro estudio pudo observarse que un INL ≥ 3 tuvo un OR de 6.722 (IC 95%: 1.753-25.773; $p=0.005$), observándose una significancia estadística respecto al cáncer de mama de tipo luminal. Por otro lado, un rango de IPL ≥ 150 dio como resultado un OR de 0.45 menos probabilidad de tener un cáncer de mama de tipo luminal. (IC 95%: 0.233-0.969; $p=0.023$). En el estudio de Gago-Domínguez et al se puso en evidencia un INL elevado era más pronunciado con el riesgo de cáncer

de mama de tipo luminal A (OR = 2.00, IC 95 %:1,17–3,45, $p < 0,001$) y Her 2 (-) (OR = 1.87, IC 95 %:1,16–3,42, $p < 0,001$) (14).

Sin embargo, el estudio realizado por Yersal et al contrasta con el nuestro, debido a que no se evidenció asociación alguna respecto al INL y a los subtipos por inmunohistoquímica de cáncer de mama ($p=0.051$), siendo este con un punto de corte de 2.5, de igual manera con los valores del IPL (68). Se puede apreciar al INL como un marcador módico frente a los diagnósticos de cáncer de mama, puesto que los neutrófilos, en el caso de las carcinogénesis, suelen elevarse de una manera desmedida, dando a entender una evolución clínica tórpida (14). Sin embargo, existe evidencia científica que aboga a los neutrófilos proyectan un efecto proapoptótico-anticancerígeno a través de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH), siempre y cuando estos se encuentren activos a nivel tisular, participando como vía de señalización frente a la apoptosis de células cancerígenas. Pudiéndose acotar que mientras estos se encuentren elevados en sangre, en su forma inactiva, van a encontrarse disminuídos en el tejido tumoral. (69,70)

Respecto al antígeno de carbohidrato 15-3 (CA 15-3) es el marcador sérico más utilizado en pacientes con cáncer de mama, su uso principal es para monitorear la terapia en cáncer de mama invasivo como los luminales gracias a su factibilidad y rentabilidad (71).

En el presente estudio se encontró que un aumento > 25 UI/ml de CA 15-3 tuvo un OR de 6.034 más posibilidad de presentar el subtipo luminal, resultados que se constatan en múltiples estudios, uno de los cuales el de Geng et al, donde se evidenció la asociación entre niveles elevados de CA 15-3 y los cánceres de mama luminales ($p < 0.001$) (71); estos niveles de CA 15-3 son mayores en los tumores primario con presencia de receptores de estrógeno en comparación con aquéllas con tumores que no presentan estos receptores, ya sean los Her2 (+) y los triples negativos (72,73).

En contraste a nuestro estudio, en uno hecho por Yingbo Shao et al. hallaron que el incremento de los niveles de CA 15-3 fue significativamente mayor en las mujeres que tenían cáncer con receptores de estrógenos negativos en comparación con las mujeres que tenían receptores de estrógeno positivos (IC95%: 22.1% vs 10.3%; $p = 0.001$)(74), poniendo en evidencia que no se cuentan con estudios suficientes para entender completamente estas controversias. Sin embargo, se puede recalcar que, siguiendo la casuística concerniente, los subtipos que suelen tener una tórpida diferenciación suelen no presentar algunos antígenos circulantes como el CA 15-3 (71).

Así como se hallaron resultados en nuestro estudio, también se presentaron acotaciones. Comenzando por las limitaciones propias de un estudio de casos y controles, además que no puede determinarse causalidad ni direccionalidad con respecto a si los pacientes presentaron primero los factores clínicos-laboratoriales y luego el cáncer de mama subtipo luminal, o la inversa. Por otro lado, la parte metabólica solo fue evaluada por el IMC, no fue ampliamente explorada, debiéndose también por la escasa información presente en las historias clínicas, Asimismo, los antecedentes no pudieron detallarse de manera adecuada, en si hubo antecedentes previos o familiares de cáncer de mama, enfermedades crónicas o adicciones, esto debido a la falta de datos de la historia clínica.

Para finalizar debemos acotar que, si bien gran parte de estos factores modificables pueden tener interacción relevante en la carcinogénesis mamaria, podemos disminuir su impacto mediante la implementación de medidas que ayuden a disminuir el sobrepeso mediante la reestructuración de los estilos de vida, los ejercicios físicos y la alimentación a todas las pacientes con cáncer de mama para mantener un peso saludable, abogando a la prevención para lograr un impacto positivo en nuestra población femenina.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- El grado histológico moderadamente diferenciado demostró una asociación significativa estadísticamente con el cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020.
- El índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 no demostró una asociación significativa estadísticamente con el cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020.
- El uso de anticonceptivos demostró una asociación significativa estadísticamente con el cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020.
- El índice neutrófilo-linfocitario (INL) ≥ 3 demostró una asociación significativa estadísticamente con el cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020.
- El índice plaqueta-linfocitaria (IPL) ≥ 150 demostró una asociación significativa estadísticamente con el cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020.
- El marcador CA15.3 en valores ≥ 25 UI/ml demostró una asociación significativa estadísticamente con el cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020.
- La amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) no demostró una asociación significativa estadísticamente con el cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020.
- La albúmina no demostró una asociación significativa estadísticamente con el cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020.

6.2. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios con un mayor número poblacional con la finalidad de explorar a mayor determinación los factores que salieron significativos en este estudio, para orientarnos respecto a la implicancia de la enfermedad en nuestra población.
- Deben realizarse estudios de manera prospectiva, para así reconocer el comportamiento de los factores clínicos-laboratoriales en nuestra población femenina con cáncer de mama subtipo luminal.
- Deben de realizarse o tomarse con mayor difusión las campañas respecto a esta enfermedad, ya que se encuentra ínfima relación a los malos estilos de vida y el desarrollo de esta enfermedad, de manera independiente a los factores de riesgo no modificables que pueda presentar la mujer.
- Se sugiere desplegar nuevas investigaciones con grupos de personas que tengan características parecidas en dónde se pueda incluir un grupo poblacional mayor, para poder estudiar con más amplitud los factores de riesgo que en este estudio no fueron significativos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*. enero de 2021;13(17):4287.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
3. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Sung - 2021 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [citado 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
4. Datos epidemiológicos Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>
5. Vallejos-Sologuren CS. Situación del Cáncer en el Perú. *Diagnóstico*. 10 de noviembre de 2020;59(2):77-85.
6. Fernández-Tortolero Á, Reigosa-Yániz A. Subtipos del carcinoma luminal de mama según el consenso de Saint Gallen en un grupo de pacientes venezolanas. *Biomédica*. 22 de septiembre de 2021;41(3):531-40.
7. Sun H, Yin C qing, Liu Q, Wang F, Yuan C hui. Clinical Significance of Routine Blood Test-Associated Inflammatory Index in Breast Cancer Patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 25 de octubre de 2017;23:5090-5.
8. Elyasinia F, Keramati MR, Ahmadi F, Rezaei S, Ashouri M, Parsaei R, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer. *Acta Med Iran*. abril de 2017;55(4):228-32.
9. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cir Cir*. 2017;85(3):201-7.
10. Fang Q, Tong YW, Wang G, Zhang N, Chen WG, Li YF, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, obesity, and breast cancer risk in Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 27 de julio de 2018;97(30):e11692.
11. Ledesma ER, Hernández AF, Membribes ERM, Díaz KA, Santiago RML, Carter ICA. Factores de riesgo del cáncer de mama en un consultorio de la Atención Primaria de Salud. *Rev Habanera Cienc Médicas*. 16 de abril de 2019;18(2):308-22.
12. Pastrana ILH, Hernández CA, Jaimes RM, Jiménez LÁ. Características clínicas y epidemiológicas de cáncer de mama en un hospital general de zona de Cuernavaca, México. *Aten Fam*. 26 de abril de 2021;28(2):101-5.

13. Hing JX, Mok CW, Tan PT, Sudhakar SS, Seah CM, Lee WP, et al. Clinical utility of tumour marker velocity of cancer antigen 15-3 (CA 15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance. *Breast Edinb Scotl.* agosto de 2020;52:95-101.
14. Gago-Dominguez M, Matabuena M, Redondo CM, Patel SP, Carracedo A, Ponte SM, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and breast cancer risk: analysis by subtype and potential interactions. *Sci Rep.* 6 de agosto de 2020;10(1):13203.
15. Uygur MM, Gümüş M. The utility of serum tumor markers CEA and CA 15-3 for breast cancer prognosis and their association with clinicopathological parameters. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;28:100402.
16. Khushk M, Khan A, Rehman A, Sheraz S, Tunio YM, Rehman K, et al. The Role of Tumor Markers: Carcinoembryonic Antigen and Cancer Antigen 15-3 in Patients With Breast Cancer. *Cureus.* julio de 2021;13(7):e16298.
17. Divsalar B, Heydari P, Habibollah G, Tamaddon G. Hematological Parameters Changes in Patients with Breast Cancer. *Clin Lab.* 1 de agosto de 2021;67(8).
18. Kühn T, Sookthai D, Graf ME, Schübel R, Freisling H, Johnson T, et al. Albumin, bilirubin, uric acid and cancer risk: results from a prospective population-based study. *Br J Cancer [Internet].* 7 de noviembre de 2017 [citado 3 de agosto de 2022];117(10):1572-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5680462/>
19. Ellingjord-Dale M, Vos L, Tretli S, Hofvind S, dos-Santos-Silva I, Ursin G. Parity, hormones and breast cancer subtypes - results from a large nested case-control study in a national screening program. *Breast Cancer Res BCR.* 2017;19:10.
20. Xie F, Liu L, Yang H, Liu M, Wang S, Guo J, et al. The Impact of Reproductive Factors on the Risk of Breast Cancer by ER/PR and HER2: A Multicenter Case-Control Study in Northern and Eastern China. *The Oncologist.* 3 de febrero de 2022;27(1):e1-8.
21. González TR, Montoya CIF, Copo ACN. Factores ambientales y genéticos asociados al cáncer de mama en féminas del área de salud "28 de Septiembre". *MEDISAN.* 2011;15(2):162-9.
22. Sagaró N, Zamora L. Los biomarcadores como factores pronósticos de cáncer de mama a través de un análisis implicativo a posteriori. 14 de mayo de 2020;
23. Navarro-Ibarra MJ, Caire-Juvera G, Ortega-Vélez MI, Bolaños-Villar AV, Saucedo-Tamayo M del S. Influencia de los factores reproductivos, la lactancia materna y la obesidad sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Nutr Hosp.* julio de 2015;32(1):291-8.
24. Chen L, Li CI, Tang MTC, Porter P, Hill DA, Wiggins CL, et al. Reproductive Factors and Risk of Luminal, HER2-Overexpressing, and Triple-Negative Breast Cancer Among Multiethnic Women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* septiembre de 2016;25(9):1297-304.
25. Chen L, Cook LS, Tang MTC, Porter PL, Hill DA, Wiggins CL, et al. Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* junio de 2016;157(3):545-54.

26. Michaels EK, Canchola AJ, Beyer KMM, Zhou Y, Shariff-Marco S, Gomez SL. Home mortgage discrimination and incidence of triple-negative and Luminal A breast cancer among non-Hispanic Black and non-Hispanic White females in California, 2006-2015. *Cancer Causes Control CCC*. mayo de 2022;33(5):727-35.
27. Li Z hua, Hu P hua, Tu J hong, Yu N si. Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome. *Oncotarget*. 17 de agosto de 2016;7(40):65024-33.
28. Batallanos Saavedra MM. Factores asociados a cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas del Hospital Nacional Dos De Mayo 2016-2017. *Univ Ricardo Palma [Internet]*. 2018 [citado 19 de noviembre de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1205>
29. Molina HV. Prevalencia y los factores asociados al cáncer de mama en mujeres de 25 a 40 años en el Hospital de Ventanilla - Callao, 2018 [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://repositorio.usmp.edu.pe/handle/20.500.12727/5173>
30. Hilazaca A. Factores de riesgo asociados a cáncer de mama en pacientes atendidas en el servicio de ginecología del hospital IV Augusto Hernández Mendoza de Ica en el año 2018 [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/20.500.12773/12127>
31. Pancca F. Factores de riesgo no modificables y modificables de cáncer de mama en mujeres del “CLUB DE LA MAMA”, Lima-2020 [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/58542>
32. Bueno GAM. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. septiembre de 2017;34:472-7.
33. Chachaima-Mar JE, Pineda-Reyes J, Marin R, Lozano-Miranda Z, Chian-García C, Chachaima-Mar JE, et al. Perfil inmunofenotípico de cáncer de mama de pacientes atendidas en un hospital general de Lima, Perú. *Rev Medica Hered*. octubre de 2020;31(4):235-41.
34. Linares BV, Falla AB. Relación entre las características patológicas y el grado histológico del cáncer de mama con su clasificación molecular en el Hospital Regional Lambayeque y clínicas privadas | *Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque [Internet]*. [citado 13 de junio de 2022]. Disponible en: <https://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/268>
35. Sausa M, Lucía S. Características clínico patológicas del cáncer de mama asociadas a la expresión del marcador celular Ki-67 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2013-2017. *An Fac Med*. octubre de 2019;80(4):427-31.
36. Cristea S, Polyak K. Dissecting the mammary gland one cell at a time. *Nat Commun*. 26 de junio de 2018;9(1):2473.
37. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin Anat*. enero de 2013;26(1):29-48.

38. Osorio Bazar N, Bello Hernández C, Vega Bazar L, Osorio Bazar N, Bello Hernández C, Vega Bazar L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. Rev Cuba Med Gen Integral [Internet]. junio de 2020 [citado 12 de octubre de 2021];36(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252020000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
39. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020. :54.
40. 4234.pdf [Internet]. [citado 13 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf>
41. Zubair M, Wang S, Ali N. Advanced Approaches to Breast Cancer Classification and Diagnosis. Front Pharmacol. 2020;11:632079.
42. Horvath E. Subtipos moleculares del cáncer mamario - lo que el radiólogo dedicado a imágenes mamarias debe saber. Rev Chil Radiol. abril de 2021;27(1):17-26.
43. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. marzo de 2017;67(2):93-9.
44. Zhu Y, Si W, Sun Q, Qin B, Zhao W, Yang J. Platelet-lymphocyte ratio acts as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. Oncotarget. 30 de noviembre de 2016;8(1):1023-30.
45. Ordóñez Ruiz KC. Asociación del índice plaqueta/linfocito y la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama temprano del instituto nacional de enfermedades neoplásicas del año 2013. Repos Inst - URP [Internet]. 2021 [citado 19 de noviembre de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/3924>
46. Índice neutrófilo/linfocito en sobrevida de pacientes con cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue 2012-2014 [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/3751>
47. Díaz P. Cálculo del poder estadístico de un estudio. Disponible en: <https://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/04/C3%A1lculo-del-poder-estad%C3%ADstico-de-un-estudio.pdf>
48. Maravi Ruiz H de L. Perfil molecular en pacientes con cáncer de mama del Hospital III EsSalud José Cayetano Heredia Piura 2015-2017. Univ Priv Antenor Orrego [Internet]. 2020 [citado 16 de julio de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/6109>
49. Torrejón D, Oliveira M, Cortes J, Sanchez-Olle G, Gómez P, Bellet M, et al. Implication of breast cancer phenotype for patients with leptomeningeal carcinomatosis. The Breast. 1 de febrero de 2013;22(1):19-23.

50. Govind Babu K, Anand A, Lakshmaiah KC, Lokanatha D, Jacob LA, Suresh Babu M, et al. Correlation of BMI with breast cancer subtype and tumour size. *ecancermedicalscience*. 26 de junio de 2018;12:845.
51. Palomino-Anyarin BE, San NBP. Incidencia de cáncer de mama según tipo histológico e inmunohistoquímico en el Hospital Augusto Hernández Mendoza - Ica. Periodo 2013-2017. *Rev Médica Panacea*. 7 de julio de 2022;11(1):5-10.
52. Jonnada PK, Sushma C, Karyampudi M, Dharanikota A. Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer in India: a Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Surg Oncol*. abril de 2021;12(S1):152-63.
53. Maehle BO, Tretli S, Skjaerven R, Thorsen T. Premorbid body weight and its relations to primary tumour diameter in breast cancer patients; its dependence on estrogen and progesteron receptor status. *Breast Cancer Res Treat*. julio de 2001;68(2):159-69.
54. Sahin S, Erdem GU, Karatas F, Aytakin A, Sever AR, Ozisik Y, et al. The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. abril de 2017;32:227-36.
55. Fp T, M S, I P, O K, N K, F S, et al. The prognostic impact of obesity on molecular subtypes of breast cancer in premenopausal women. *J BUON Off J Balk Union Oncol* [Internet]. junio de 2013 [citado 6 de junio de 2022];18(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23818343/>
56. Z C, J P, T H, N E, A DI. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PloS One* [Internet]. 2012 [citado 6 de junio de 2022];7(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23236502/>
57. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst*. 2 de febrero de 2011;103(3):250-63.
58. Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis. *Int J Cancer*. 1 de febrero de 2009;124(3):698-712.
59. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Taylor SK, et al. Insulin- and obesity-related variables in early-stage breast cancer: correlations and time course of prognostic associations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de enero de 2012;30(2):164-71.
60. Goodwin PJ, Stambolic V. Impact of the obesity epidemic on cancer. *Annu Rev Med*. 2015;66:281-96.
61. Bardaweel SK, Akour AA, Al-Muhaissen S, AlSalamat HA, Ammar K. Oral contraceptive and breast cancer: do benefits outweigh the risks? A case - control study from Jordan. *BMC Womens Health*. 3 de junio de 2019;19(1):72.

62. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 27 de junio de 2002;346(26):2025-32.
63. Wahidin M, Djuwita R, Adisasmita A. Oral Contraceptive and Breast Cancer Risks: a Case Control Study in Six Referral Hospitals in Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 24 de agosto de 2018;19(8):2199-203.
64. Ehinger A, Malmström P, Bendahl PO, Elston CW, Falck AK, Forsare C, et al. Histological grade provides significant prognostic information in addition to breast cancer subtypes defined according to St Gallen 2013. *Acta Oncol Stockh Swed*. enero de 2017;56(1):68-74.
65. Board WC of TE. Breast Tumours [Internet]. [citado 6 de junio de 2022]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Breast-Tumours-2019>
66. Sheffield BS, Kos Z, Asleh-Aburaya K, Wang XQ, Leung S, Gao D, et al. Molecular subtype profiling of invasive breast cancers weakly positive for estrogen receptor. *Breast Cancer Res Treat*. febrero de 2016;155(3):483-90.
67. Al-thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg*. 1 de enero de 2020;49:44-8.
68. Yersal Ö, Çetinküner S, Aktimur R, Aziret M, Özdaş S, Erdem H, et al. Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios are Not Different among Breast Cancer Subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* [Internet]. 2017 [citado 6 de agosto de 2022];18(8):2227-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697485/>
69. Chanock SJ, el Benna J, Smith RM, Babior BM. The respiratory burst oxidase. *J Biol Chem*. 7 de octubre de 1994;269(40):24519-22.
70. Geering B, Simon HU. Peculiarities of cell death mechanisms in neutrophils. *Cell Death Differ*. septiembre de 2011;18(9):1457-69.
71. Geng B, Liang MM, Ye XB, Zhao WY. Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Mol Clin Oncol*. enero de 2015;3(1):232-6.
72. Tampellini M, Berruti A, Gorzegno G, Bitossi R, Bottini A, Durando A, et al. Independent factors predict supranormal CA 15-3 serum levels in advanced breast cancer patients at first disease relapse. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. diciembre de 2001;22(6):367-73.
73. Ac P, Pd S, Eh J, Js M, I B. Sensitivity of CA 15-3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. julio de 2013 [citado 7 de junio de 2022];51(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23403727/>

74. Shao Y, Sun X, He Y, Liu C, Liu H. Elevated Levels of Serum Tumor Markers CEA and CA15-3 Are Prognostic Parameters for Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. *PloS One*. 2015;10(7):e0133830.

ANEXOS

ANEXO 1: Operalización de variables

ANEXO 2: Matriz de Consistencia

ANEXO 3: Ficha de Colección de Datos

ANEXO 4: Constancia de aprobación del Comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma

ANEXO 5: Carta de aprobación del proyecto de tesis, firmado por la secretaría académica

ANEXO 6: Aprobación por el Comité de Ética en investigación de la sede hospitalaria

ANEXO 7: Certificado de asistencia al Curso-Taller de tesis

ANEXO 8: Carta de presentación del asesor de tesis

ANEXO 9: Carta de compromiso del asesor de tesis

ANEXO 10: Acta de aprobación del borrador de tesis

ANEXO 11: Reporte de originalidad basado en el programa TURNITIN

ANEXO 12: Base de datos (Excel, SPSS)

ANEXO 13: Clasificación del cáncer de mama según American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición

ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORIA O UNIDAD
Cáncer de mama de tipo luminal	Se define por un cáncer diagnosticado anatómopatológicamente sobrepresando receptores de estrógeno y progesterona (+)	Resultado positivo por inunohistoquímica	Categorica Nominal	Dependiente Cualitativa	0: si 1: no
Grado histológico del tumor	Descripción de un tumor según cuán anormales se ven las células y los tejidos cancerosos al microscopio y cuán rápido se podrían multiplicar y diseminar las células cancerosas.	Clasificación que tiene en cuenta elementos como formación tubular, pleomorfismo nuclear y número de mitosis presentes.	Categorica ordinal	Independiente Cualitativa	0: Bien diferenciado 1: Moderadamente diferenciado 2: Pobremente diferenciado
Índice de masa Corporal	Índice sobre la relación entre el peso y la altura	Se obtiene al dividir el peso de la persona sobre su talla la cuadrado	Razón continua	Independiente Cuantitativa	0= Bajo peso (IMC <18.5) 1= Normal (IMC 18.6 - 24.9) 2= Sobrepeso (IMC 25 - 29.9) 3= Obesidad (IMC >30)
	Aquel que impide o reduce significativamente la posibilidad de		Nominal	Independiente	0= No 1= Sí

Uso de anticonceptivos	una fecundación en mujeres fértiles que mantienen relaciones sexuales que incluye coito vaginal.	Consumo de anticonceptivos		Cualitativa	
INL	Relación existente entre neutrófilos y linfocitos analizados por un mismo contador automatizado	Resultado de la división de neutrófilos por linfocitos	Razón Continúa	Independiente Cuantitativa	0= <3 1= >3
IPL	Relación existente entre plaquetas y linfocitos analizados por un mismo contador automatizado	Resultado de la división de plaquetas por linfocitos	Razón Continúa	Independiente Cuantitativa	0= <150 1= >150
Marcador CA 15-3	Proteína que se encuentra en las células epiteliales, tipo de marcador tumoral para el cáncer de mama	Resultado del dosaje del marcador CA 15-3 en sangre	Razón Continúa	Independiente Cuantitativa	0=<25 UI/ml 1=>25 UI/ml
Amplitud de distribución eritrocitaria	Análisis que mide la variación en el volumen y el tamaño de los glóbulos rojos	Medida de la variación de la distribución de tamaños de los glóbulos rojos	Razón Continúa	Independiente Cuantitativa	0= <13.82 1= >13.82
Albúmina	Proteínas plasmática más importante cuantitativamente que circula entre los rangos de 3,4 - 5,4 g/Dl	Niveles séricos de proteína albúmina	Razón Continúa	Independiente Cuantitativa	0= <3.5 UI/ml 1= >3.5 UI/ml

ANEXO 2: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título	Objetivos	Hipótesis	Variables	Indicadores	Metodología
<p>FACTORES CLÍNICOS-LABORATORIALES ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA DE TIPO LUMINAL EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO DURANTE LOS AÑOS 2016-2020</p> <p>Pregunta de investigación</p> <p>¿Cuáles son los factores clínicos-laboratoriales asociados a cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional 2 de Mayo durante el período 2016-2020?</p>	<p>General</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinar cuáles son los factores clínicos-laboratoriales asociados al cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2018-2020 <p>Específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinar la relación entre el grado histológico y el cáncer de mama de tipo luminal Determinar la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y el cáncer de mama de tipo luminal Determinar la relación entre el uso de anticonceptivos y el cáncer de mama de tipo luminal Determinar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocitario (INL) y el 	<p>Hipótesis general</p> <p>Existe asociación significativa entre los factores clínicos-laboratoriales y el cáncer de mama de tipo luminal en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2018-2020</p> <p>Hipótesis específicas</p> <p>H1: Existe asociación significativa entre el grado histológico y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo</p> <p>H2: Existe asociación significativa entre el índice de masa corporal (IMC) y el</p>	<p>Variables independientes</p> <ul style="list-style-type: none"> Grado histológico del tumor Índice de masa corporal Uso de anticonceptivos Índice neutrófilo - linfocitario Índice plaqueta – linfocitaria Marcador CA 15-3 Amplitud de Distribución Eritrocitaria Albúmina <p>Variables dependientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cáncer de mama de tipo luminal 	<p>Operacionalización de variables</p> <p><u>Variables independientes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grado Histológico <ul style="list-style-type: none"> 0: Bien diferenciado 1: Moderadamente diferenciado 2: Pobremente diferenciado Índice de masa corporal <ul style="list-style-type: none"> 0= Bajo peso (IMC <18.5) 1= Normal (IMC 18.6 - 24.9) 2= Sobrepeso (IMC 25 - 29.9) 3= Obesidad (IMC >30) Uso de anticonceptivos 	<p>Tipo de estudio Se realizó un estudio observacional, cuantitativo, retrospectivo, de casos y controles.</p> <p>Población</p> <p>Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo</p> <p>Muestra</p> <p>Grupo caso: Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020</p> <p>Grupo control: Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama diferente al tipo luminal atendidas</p>

	<p>cáncer de mama de tipo luminal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar la asociación entre el índice plaqueta-linfocitaria (IPL) y el cáncer de mama de tipo luminal • Determinar la asociación entre el marcador CA15.3 y el cáncer de mama de tipo luminal • Determinar la asociación entre la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) y el cáncer de mama de tipo luminal • Determinar la asociación entre la albúmina y el cáncer de mama de tipo luminal 	<p>cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo</p> <p>H3: Existe asociación significativa entre el uso de anticonceptivos y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo</p> <p>H4: Existe asociación significativa entre el índice neutrófilo-linfocitario (INL) y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo</p> <p>H5: Existe asociación significativa el índice plaqueta-linfocitaria (IPL) y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo</p>		<p>0= No 1= Sí</p> <ul style="list-style-type: none"> • Índice neutrófilo-linfocitario 0= <3 1= >3 • Índice plaqueta-linfocitaria 0= <150 1= >150 • Marcador CA 15-3 0=< 30 UI/ml 1=> 30 UI/ml • Amplitud de Distribución Eritrocitaria 0= <13.82 1= >13.82 • Albúmina 0= <3.5 1= >3.5 <p><u>Variables dependientes</u></p>	<p>en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 2016-2020</p> <p>Técnica de recolección de datos Para la recolección de datos se empleó la técnica de recolección de documentación, ya que se revisó historias clínicas y libros de registro de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo. El instrumento utilizado fue una ficha de recolección de datos donde se consignó cada variable del estudio realizado. La ficha fue diseñada para la recolección y fácil tabulación en la base de datos correspondiente</p>
--	---	---	--	--	--

		<p>H6: Existe asociación significativa entre el marcador CA15.3 y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo</p> <p>H7: Existe asociación significativa entre la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo</p> <p>H8: Existe asociación significativa entre la albúmina y el cáncer de mama de tipo luminal atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama de tipo luminal 0: si 1: no 	<p>Procesamiento de datos y plan de análisis</p> <p>A partir de que se localizaron las historias clínicas, se procedió a digitar los datos de interés en las fichas de recolección de datos, donde luego se procedió a tabularlas en una matriz de datos en el programa IBM SPSS Statistics 23. También se realizó el control de calidad de los datos, ya que se verificó la digitación para así encontrar datos faltantes o inconsistentes y proceder a la depuración de errores, finalmente se formó la base de datos y se recodificó las variables tomándose en cuenta la operacionalización de las variables</p>
--	--	--	--	--	---

					<p>Análisis bivariado Para determinar los factores clínicos-laboratoriales asociados al cáncer de mama de tipo luminal, se empleó la prueba estadística Chi cuadrado y la correlación de continuidad, posterior a ello se identificaron las variables significativamente asociadas a cáncer de mama de tipo luminal mediante el cálculo del Odds Ratio con su correspondiente intervalo de confianza de 95%, donde se consideró un nivel de significancia un “p” < 0.05</p> <p>Análisis multivariado Para determinar la relación entre múltiples variables se utilizó la Regresión logística ya que trata de un modelo que se utiliza para predecir las</p>
--	--	--	--	--	--

					probabilidades de los diferentes resultados posibles dado el efecto de otras variables independientes sobre la variable dependiente .
--	--	--	--	--	--

ANEXO 3: FICHA DE COLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

1.- Identificación:		
Historia clínica: _____	Edad: _____	
Fecha última consulta: _____	Sexo: _____	
Peso: _____ Kg	IMC: _____	
Talla: _____ cm	Usaria de método anticonceptivo: • Si <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/>	
2. Estado de la paciente: _____		
3. Antecedentes de la paciente: • _____ _____		
4. Características TNM del tumor:		
4.1. Subtipo del cáncer de mama:		
1. Subtipo luminal <input type="checkbox"/>	Porcentaje de estrógeno: _____	
2. Subtipo receptor Her2 (+) <input type="checkbox"/>	Porcentaje de progesterona: _____	
3. Subtipo triple negativo <input type="checkbox"/>	Porcentaje de Her2: _____	
Ki 67%: _____		
1. <14% <input type="checkbox"/>		
2. >14% <input type="checkbox"/>		
4.2. Tipo histológico del cáncer de mama: _____		
1. In situ <input type="checkbox"/>	Ductal <input type="checkbox"/>	Lobulillar <input type="checkbox"/>
2. Invasivo <input type="checkbox"/>		
4.3. Grado histológico del cáncer de mama: _____		
1. Bien diferenciado <input type="checkbox"/>		
2. Moderadamente diferenciado <input type="checkbox"/>		
3. Pobremente diferenciado <input type="checkbox"/>		

5. Índice Neutrófilo Linfocitario/ Índice Plaqueta Linfocitario:

- Número de neutrófilos: _____
- Número de linfocitos: _____
- Número de plaquetas: _____

INL:

1. < 3
2. >3

IPL:

1. <150
2. >150

6. Primer dosaje de marcador CA 15-3: _____

1. < 25 UI/ml
2. > 25 UI/ml

7. Primer dosaje de albúmina: _____

1. < 3.5 UI/ml
2. > 3.5 UI/ml

8. Resultado de amplitud de distribución eritrocitaria (ADE): _____

1. < 13.82
2. > 13.82

9. Tratamiento con quimioterapia:

1. Sí 2. No

Inicio de tratamiento: _____

Esquema de tratamiento: _____

Número de ciclos: _____

10. Tratamiento con radioterapia:

1. Sí 2. No

Inicio de tratamiento: _____

Esquema de tratamiento: _____

Número de ciclos: _____

11. Presencia de metástasis:

1. Sí 2. No

Lugar de la metástasis: _____

ANEXO 4: CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA “MANUEL HUAMAN GUERRERO”

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

CONSTANCIA

El Presidente del Comité de Etica de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

Título: “FACTORES CLÍNICO-LABORATORIALES ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA DE TIPO LUMINAL EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO DURANTE LOS AÑOS 2016-2020”.

Investigador:

CESAR JEAN PIERRE FERNANDEZ ANCCAS

Código del Comité: **PG-49-021**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría REVISIÓN EXPEDITA por un período de 1 año.

Exhortamos al investigador (a) la publicación del trabajo de tesis concluído para colaborar con desarrollo científico del país.

Lima, 21 de octubre del 2021



Dra. Sonia Indacochea Cáceda
Presidente del Comité de Etica de Investigación

ANEXO 5: CARTA DE APROBACIÓN DEL CAMBIO DE TÍTULO Y DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR EL DIRECTOR DEL INICIB



Oficio Electrónico N°232-2022-INICIB-D

Lima, 31 de julio de 2022

Señor
CESAR JEAN PIERRE FERNANDEZ ANCCAS
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del cambio de Título - Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Título del Proyecto de Tesis "**FACTORES CLÍNICO-LABORATORIALES ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA DE TIPO LUMINAL EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO DURANTE LOS AÑOS 2016-2020**", presentado ante el Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido revisado y aprobado.

Por lo tanto, queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente.

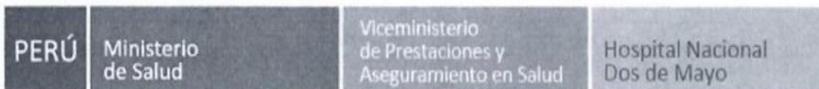
Prof. Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas PhD, MSc, MD.
Director del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas.
Director del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis.
Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú.

"Formamos seres humanos para una cultura de paz"

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco
Apartado postal 1801, Lima 33 - Perú
www.urp.edu.pe/medicina

Central 708-0000
Anexo 6016

ANEXO 6: APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA SEDE HOSPITALARIA



“AÑO BICENTENARIO DEL PERÚ 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA”

CARTA N° 0 210 -2021-DG-HNDM.

Lima, 24 de noviembre 2021

Estudiante:

FERNANDEZ ANCCAS CESAR JEAN PIERRE

Investigador Principal

Presente. -

ASUNTO : AUTORIZACIÓN Y APROBACIÓN PARA REALIZAR ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

REF : Registro N°031845 Expediente N°07799

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarle cordialmente y al mismo tiempo comunicarle que con Informe N°0777-2021-OACDI-HNDM, informan que no existe ningún inconveniente en que se desarrolle el estudio de investigación titulado:

“FACTORES PATOLÓGICOS-INFLAMATORIOS ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA DE TIPO LUMINAL EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO DURANTE LOS AÑOS 2016-2020”

En tal sentido esta oficina autoriza la realización del estudio de investigación. Consecuentemente el investigador deberá cumplir con el compromiso firmado, mantener comunicación continua sobre el desarrollo del trabajo y remitir una copia del estudio al concluirse.

El presente documento tiene aprobación por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de Nuestra Institución; según la (Evaluación N°052-2020-CEIB-HNDM) el cual entra en vigencia a partir del 11 de noviembre 2021 y expira el 10 de noviembre del 2022.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Sin otro particular, me suscribo de Usted.

Atentamente,



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
M. ROSARIO DEL VALAGRO KIYOHARA OKAMOTO
Directora General (R)

ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO-TALLER DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VIII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el Sr.

CESAR JEAN PIERRE FERNANDEZ ANCCAS

Ha cumplido con los requisitos del curso-taller para la Titulación por Tesis durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022 con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis: “FACTORES CLÍNICO-LABORATORIALES ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA DE TIPO LUMINAL EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO DURANTE LOS AÑOS 2016-2020”. Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Titulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 31 de julio de 2022.

DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS
Director del Curso Taller de Tesis



Dr. Oscar Emilio Martínez Lozano
Decano (e)

ANEXO 8: CARTA DE PRESENTACIÓN DEL ASESOR DE TESIS

MODELO DE CARTA DE PRESENTACIÓN DEL ASESOR DE TESIS

Lima, 21 de Octubre del 2021

Dr(a). M. C. Judith Elisa Herrera Chávez

Jefa de la Oficina de Apoyo a la Capacitación, Docencia e Investigación

Hospital Nacional Dos de Mayo

De mi consideración,

Es muy grato dirigirme a usted para comunicar que en mi calidad de asesor de tesis de la Facultad de Medicina Humana-, de la Universidad Ricardo Palma certifico que he dirigido y revisado el proyecto de tesis titulado:

“FACTORES PATOLÓGICOS-INFLAMATORIOS ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA DE TIPO LUMINAL EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO DURANTE LOS AÑOS 2016-2020”

El cual es presentado por el Sr. **Cesar Jean Pierre Fernandez Ancas**, con código N° **201411015**, para optar el grado de médico cirujano.

Por lo expuesto anteriormente, doy mi opinión favorable para su ejecución.

Sirva la presente para continuar con el trámite respectivo.

Atentamente,



JOSE MANUEL VELA
Ruiz

Firma y sello del asesor

ANEXO 9: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos
Formamos seres para una cultura de paz

Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por el presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Sr Cesar Jean Pierre Fernandez Ancas de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

Mg. José Manuel Vela Ruiz

Lima, 08 de Octubre del 2021

ANEXO 10: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Unidad de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “FACTORES CLÍNICO-LABORATORIALES ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA DE TIPO LUMINAL EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO DURANTE LOS AÑOS 2016-2020” que presenta la SR. Cesar Jean Pierre Fernandez Anccas para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Mg. José Manuel Vela Ruiz
ASESOR DE TESIS

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

ANEXO 10: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada: "FACTORES CLÍNICOS-LABORATORIALES ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA DE TIPO LUMINAL EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO DURANTE LOS AÑOS 2016-2020", que presenta el Señor: Fernandez Ancas, Cesar Jean Pierre, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halle conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a los señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del jurado de Tesis:

Dr. Brady Ernesto Beltrán Gárate (PRESIDENTE)

Mg. Mónica Calderón Anticona (MIEMBRO)

Mg. Rubén Espinoza Rojas (MIEMBRO)

Dr. Jhony De La Cruz Vargas

Director de Tesis

Mg. Jose Manuel Vela Ruiz

Asesor de Tesis

Lima, 18 de julio del 2022

ANEXO 11: REPORTE DE ORIGINALIDAD BASADO EN EL PROGRAMA TURNITIN

Página de Inicio de la clase

Esta es la página de inicio de su clase. Para entregar un trabajo, haga clic en el botón de "Entregar" que está a la derecha del nombre del ejercicio. Si el botón de Entregar aparece en gris, no se pueden realizar entregas al ejercicio. Si está permitido entregar trabajos más de una vez, el botón dirá "Entregar de nuevo" después de que usted haya entregado su primer trabajo al ejercicio. Para ver el trabajo que ha entregado, pulse el botón "Ver". Una vez la fecha de publicación del ejercicio ha pasado, usted también podrá ver los comentarios que le han dejado en el trabajo haciendo clic en el botón de "Ver".

Bandeja de entrada del ejercicio: VIII Titulación por Tesis 2021				
Titulo del Ejercicio	Información	Fechas	Similitud	Acciones
VIII TITULACION POR TESIS 2021		Comienzo 28-oct.-2021 4:50PM Fecha de entrega 30-dic.-2022 12:00AM Publicar 30-dic.-2022 12:00AM	9% ■	Entregar de nuevo Ver

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
 FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
 "MANUEL HUAMAN GUERRERO"

"FACTORES CLÍNICOS-LABORATORIALES ASOCIADOS AL
 CÁNCER DE MAMA DE TIPO LUMINAL EN EL HOSPITAL
 NACIONAL DOS DE MAYO DURANTE LOS AÑOS 2016-2020"

Presentado por el bachiller:
CESAR JEAN PIERRE FERNANDEZ ANCCAS

MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL
 Para optar el título de médico cirujano

DIRECTOR DE TESIS:
 DR. JHONY A. DE LA CRUZ VARGAS, PH. D. MCS. MD

ASESOR:
 MANUEL VELA RUIZ, MD

LIMA - PERÚ
 2021

Resumen de coincidencias X

9 %

1	repositorio.urp.edu.pe <small>Fuente de Internet</small>	5 % >
2	cuentadealtocosto.org <small>Fuente de Internet</small>	1 % >
3	bases.bireme.br <small>Fuente de Internet</small>	1 % >
4	Entregado a Universida... <small>Trabajo del estudiante</small>	1 % >
5	www.medwave.cl <small>Fuente de Internet</small>	1 % >
6	Entregado a Universida... <small>Trabajo del estudiante</small>	1 % >
7	es.scribd.com <small>Fuente de Internet</small>	1 % >

ANEXO 12: BASE DE DATOS

C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
Escala ECOG	Edad	Rango de edad	Premenopáusica al diagnóstico	Postmenopáusica al diagnóstico	Rango IMC	Usuaría de método anticonceptivo	Tipo de método anticonceptivo	Antecedentes	Subtipo de Ca mama	Grado histológico del Cáncer de mama	Rango de INL	Rango de IPL	Rango del ADE	Rango CA 15.3	Rango d albúmin
1	57	1	2	1	2	2	1	0	2	2	1	2	1	1	2
2	58	1	1	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	2
2	53	1	2	1	2	2	1	1	1	3	1	1	2	1	2
1	35	1	1	2	1	1	3	1	2	1	1	1	2	1	2
1	76	2	2	1	1	2	1	1	2	1	1	1	2	1	2
1	43	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	1	2	1	2
2	71	2	2	1	2	2	1	0	1	3	2	2	2	1	2
2	42	1	1	2	2	1	2	1	2	2	1	2	2	1	2
1	47	1	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2
1	43	1	1	2	2	1	2	1	2	2	1	1	1	1	2
1	51	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1	2	1	1	2
2	53	1	1	2	2	1	3	0	1	2	1	2	2	1	2
1	43	1	1	2	2	2	1	0	2	1	1	2	2	1	2
1	42	1	1	2	2	1	2	0	2	1	1	1	2	1	2
1	37	1	2	1	1	1	2	0	2	1	1	2	2	1	2
1	56	1	2	1	2	1	2	0	2	2	1	1	2	1	2
1	62	2	2	1	1	2	1	2	2	3	1	2	2	1	2
1	56	1	2	1	1	1	3	2	2	1	2	2	2	1	2
1	54	1	2	1	2	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2
2	59	1	2	1	2	1	2	2	2	3	1	2	1	2	1
2	61	2	2	1	2	1	2	2	2	3	1	1	2	2	2
1	59	1	2	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1
1	42	1	2	1	1	2	1	1	2	1	2	2	2	1	1
1	43	1	1	2	1	1	2	1	2	2	1	1	1	1	2
1	43	1	1	2	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1
1	59	1	2	1	2	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2
1	61	2	2	1	2	2	1	1	2	2	2	2	2	1	1
1	60	2	2	1	1	2	1	0	2	1	1	1	1	1	2
2	86	2	2	1	2	2	1	2	2	2	1	1	2	1	1
1	67	2	2	1	2	1	2	2	2	2	1	1	2	1	2
1	49	1	1	2	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	2
1	49	1	1	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1
1	53	1	2	1	2	1	2	2	1	1	1	2	2	1	1
1	43	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2
1	70	2	2	1	2	1	2	2	1	2	1	2	2	1	1
1	63	2	2	1	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2
1	76	2	2	1	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	2
1	60	2	2	1	2	1	3	2	2	2	1	2	1	1	2
1	70	2	2	1	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	2
1	40	1	1	2	2	1	2	2	1	3	1	2	2	1	2
1	83	2	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	2	2	1
1	53	1	1	2	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2

ANEXO 13: CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8VA EDICIÓN

Breast carcinoma TNM anatomic stage group AJCC UICC 8th edition

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

- The anatomic stage group table should only be used in global regions where biomarker tests are not routinely available.
- Cancer registries in the US must use the prognostic stage group table for case reporting.

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.