



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

DISBIOSIS INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LA  
PROGRESIÓN DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES  
PERUANAS

GUT DYSBIOSIS AND IT'S RELATIONSHIP WITH BREAST  
CANCER PROGRESSION IN PERUVIAN WOMEN

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL  
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN  
MEDICINA ONCOLÓGICA

AUTOR

ESTEFANIA ALEXANDRA PEÑA LOPEZ

ASESOR

TATIANA VIDAURRE ROJAS

LIMA – PERÚ

2024

# DISBIOSIS INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LA PROGRESIÓN DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES PERUANAS

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://renati.sunedu.gob.pe">renati.sunedu.gob.pe</a> Fuente de Internet	3%
2	<a href="http://pesquisa.bvsalud.org">pesquisa.bvsalud.org</a> Fuente de Internet	2%
3	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	2%
4	Posso Rivera, Margarita, Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva et al. "Cribado poblacional del cáncer de mama : aspectos relacionados con la efectividad y coste-efectividad /", 2018 Fuente de Internet	1%
5	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="http://repositorio.unbosque.edu.co">repositorio.unbosque.edu.co</a> Fuente de Internet	1%

7	<a href="http://revista.acho.info">revista.acho.info</a> Fuente de Internet	1%
8	T. Giménez Poderós, I. Gaminde Inda, A. Iruiñ Sanz, V. Napal Lecumberri. "Taxanos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos: metanálisis", Farmacia Hospitalaria, 2005 Publicación	1%
9	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Fuente de Internet	1%
10	<a href="http://investigadores.anid.cl">investigadores.anid.cl</a> Fuente de Internet	1%
11	<a href="http://www.citefactor.org">www.citefactor.org</a> Fuente de Internet	1%
12	<a href="http://www.sciencegate.app">www.sciencegate.app</a> Fuente de Internet	1%
13	<a href="http://www.turisos.net">www.turisos.net</a> Fuente de Internet	1%

Excluir citas      Apagado  
Excluir bibliografía      Apagado

Excluir coincidencias      Apagado

## 1. RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial y la segunda en Perú en ambos sexos, así como una causa principal de mortalidad en mujeres. La disbiosis intestinal o alteración en el balance de la flora intestinal está relacionada al desarrollo de diversas neoplasias como el de mama, sin embargo, aún no existen estudios que demuestren una relación directa entre ambas.

Este estudio es observacional analítico prospectivo y su objetivo principal es determinar si existe una asociación entre la disbiosis intestinal y la progresión de esta neoplasia en la población de mujeres peruanas de un centro hospitalario. Por primera vez se determinará la microbiota intestinal en las mujeres peruanas con cáncer de mama mediante secuenciación de última generación (NGS) de RNA ribosomal bacteriano y los datos clínicos se obtendrán de las historias clínicas.

El análisis de datos se realizará mediante las pruebas de Chi cuadrado y exacta de Fisher a través del software SPSSvs29. Los resultados podrían ayudar a optimizar el tratamiento de las pacientes mediante el desarrollo de terapias dirigidas a reestablecer el equilibrio de la microbiota intestinal como en algunos ensayos clínicos que aún están en curso.

Palabras clave: disbiosis intestinal, cáncer de mama, progresión

## 2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial en ambos sexos, superando al cáncer de pulmón, y la segunda causa de mortalidad en mujeres (1). De acuerdo a Globocan 2020, es este el segundo cáncer más frecuente en el Perú con 6860 nuevos casos anuales y el principal en mujeres (1-2).

El constante progreso en el diagnóstico y tratamiento de esta neoplasia no disminuyen de manera oportuna la mortalidad y progresión de la enfermedad, continúa siendo un desafío clínico importante. En la última década, se han identificado factores de riesgo tanto genéticos y epigenéticos a través del desarrollo de distintas tecnologías como la genómica (3-12). De esta manera, se enfatizó el rol de la microbiota intestinal balanceada siendo la más representativa en el cuerpo humano y su impacto beneficioso en la salud. Sin embargo, múltiples factores producen la alteración en la composición y función de la misma conocida como disbiosis intestinal, la cual está relacionada al desarrollo de múltiples neoplasias como el cáncer de mama (13-20).

Se ha determinado que la microbiota del cáncer de mama temprano es distinto a la progresión o recurrencia relacionados a factores como el subtipo de cáncer triple negativo de peor pronóstico, uso de antibióticos, dieta y obesidad, sin embargo, aún no existen estudios que demuestren una relación directa entre la disbiosis intestinal y la progresión del cáncer de mama (21-23). En nuestro país no se ha realizado previamente estudios de microbiota intestinal en las mujeres con esta neoplasia. Los resultados podrían ayudar a

optimizar el tratamiento de las pacientes mediante el desarrollo de terapias dirigidas a reestablecer el equilibrio de la microbiota intestinal como en algunos ensayos clínicos que aún están en curso (24).

### **3. OBJETIVOS**

#### **A) GENERAL**

Determinar la asociación entre disbiosis intestinal y la progresión de cáncer de mama en mujeres peruanas.

#### **B) OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar la tasa de disbiosis intestinal en pacientes con progresión de cáncer de mama.
2. Describir las características clínico-patológicas de pacientes con progresión de cáncer de mama y disbiosis intestinal.
3. Determinar la microbiota intestinal de pacientes con cáncer de mama no metastásico.

### **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **A) DISEÑO**

Estudio observacional analítico de tipo cohorte prospectivo.

## **B) POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

La población de estudio está constituida por pacientes con cáncer de mama no metastásico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde el año 2024 hasta el 2026.

La unidad de estudio es la paciente con cáncer de mama no metastásico y disbiosis intestinal diagnosticadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde el año 2024 hasta el 2026 que tendrán un seguimiento de 5 años.

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes peruanas mayores de 18 años.
- Pacientes con cáncer de mama no metastásico diagnosticadas por biopsia core de mama y disbiosis intestinal

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con cáncer de mama metastásico.
- Pacientes sin biopsia core de mama disponible.
- Pacientes sin muestra de heces disponible.

## **C) MUESTRA**

- **Unidad de estudio**

La paciente con cáncer de mama atendida en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde el año 2024 hasta el 2026 con seguimiento de al menos 5 años desde su diagnóstico.

- **Tamaño de la muestra**

Ver Anexo 1

- **Muestreo**

Muestreo probabilístico aleatorio simple

**D) DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES**

Se encuentra detallada en Anexo 2

**E) PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS**

Se realizará una revisión del registro de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama no metastásico de un centro hospitalario peruano entre los años 2023 a 2026. Se solicitará consentimiento informado (ver Anexo 3) para la recolección de muestras de heces de las pacientes reclutadas, las cuales serán analizadas por el la Asociación Internacional Contra el Cáncer en Francia a través de un cultivo de bacterias y una secuenciación de última generación (NGS) de RNA ribosomal 16S de estas muestras y serán comparadas con el banco de microbiomas sanos para determinar la disbiosis intestinal.

La progresión de enfermedad será confirmada mediante RECIST 1.1 y/o confirmación histológica. Se determinará la tasa y el tiempo a la progresión con un seguimiento de 10 años. Los datos se registrarán en una base de datos y serán analizados por paquetes estadísticos.



**a. ASPECTOS ÉTICOS**

El proyecto propuesto será revisado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Se solicitará consentimiento informado a las participantes para la recolección de muestras de heces, respetando los principios y lineamientos de la Declaración de Helsinki. La confidencialidad de las participantes será resguardada en un drive mediante la codificación de las iniciales de su identificación, a la cual tendrán acceso exclusivo los siguientes investigadores: Dra Estefanía Peña Lopez y Dra Tatiana Vidaurre Rojas.

**b. PLAN DE ANÁLISIS**

Los datos obtenidos serán analizados de acuerdo al tipo de variable, las de tipo cualitativo se expresarán como proporciones mientras que las de tipo cuantitativo como promedios.

La fuerza de asociación entre la variable independiente y dependiente se realizará mediante el análisis de las pruebas estadísticas exacta de Fisher y chi-cuadrado. El valor p menor a 0.05 dentro el intervalo de confianza al 95% será catalogado como significativo. El análisis estadístico será realizado mediante el uso de SPSSvs29.

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* (2021) 71:209–49.
2. Registro de cáncer de Lima Metropolitana. 2004 – 2005. Volumen IV. Jefatura institucional. Dirección de control del cáncer. Departamento de epidemiología y estadística del cáncer. Av. Angamos Este 2520 – Lima 34, PERÚ.
3. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, et al. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PloS One* (2008) 3: e2836.
4. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Human microbiome project consortium. structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* (2012) 486: 207–14.
5. El Aidy S, van den Bogert B, Kleerebezem M. The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Curr Opin Biotechnol* (2015) 32: 14–20.
6. Singh RK, Chang H-W, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* (2017) 15:73.
7. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* (2017) 17: 219–32.
8. Vivarelli S, Salemi R, Candido S, et al. Gut microbiota and cancer: From pathogenesis to therapy. *Cancers* 2019, 11: 38.
9. Scott AJ, Alexander JL, Merrifield CA, et al. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut* 2019, 68:1624–1632.
10. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* (2019) 7: E14.
11. Gori S, Inno A, Belluomini L, et al. Gut microbiota and cancer: How gut microbiota modulates activity, efficacy and toxicity of antitumoral therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* (2019), 143: 139–147.
12. Fessler J, Matson V, Gajewski TF. Exploring the emerging role of the microbiome in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* (2019) 7: 108.
13. Xuan C, Shamonki JM, Chung A, et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PloS One* (2014), 9: e83744.
14. Banerjee S, Wei Z, Tan F, et al. Distinct microbiological signatures associated with triple negative breast cancer. *Sci Rep* (2015) 5: 15162.
15. Luu TH, Michel C, Bard J-M, et al. Intestinal proportion of *Blautia* sp. is associated with clinical stage and histoprognostic grade in patients with early-stage breast cancer. *Nutr Cancer* (2017) 69: 267–75.
16. Parida S, Sharma D. Microbial Alterations and Risk Factors of Breast Cancer: Connections and Mechanistic Insights. *Cells* (2020), 9:1091.

17. Liang Y, Zhang H, Song X, et al. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol* (2020) 60:14–27.
18. Bobin-Dubigeon C, Luu HT, Leuillet S, et al. Faecal microbiota composition varies between patients with breast cancer and healthy women: A comparative case-control study. *Nutrients* (2021) 13: 2705.
19. Vitorino M, Baptista de Almeida S, Alpuim Costa D, et al. Human microbiota and immunotherapy in breast cancer - a review of recent developments. *Front Oncol* (2022) 11:815772.
20. Álvarez-Mercado AI, del Valle A, Fernández MF, Fontana L. Gut Microbiota and Breast Cancer: The Dual Role of Microbes. *Cancers* (2023), 15 (443): 1-30.
21. Komorowski AS, Pezo RC. Untapped “-omics”: The microbial metagenome, estrobolome, and their influence on the development of breast cancer and response to treatment. *Breast Cancer Res Treat* (2020), 179, 287–300.
22. Teng NM, Price CA, McKee AM, et al. Exploring the impact of gut microbiota and diet on breast cancer risk and progression. *Int J Cancer* (2021) 149: 494–504.
23. Zhang J, Qiqi X, Huo X, et al. Impact of intestinal dysbiosis on breast cancer metastasis and progression. *Front Oncol* (2023), 12.
24. Newman TM, Vitolins MZ, Cook KL. From the table to the tumor: The role of Mediterranean and Western dietary patterns in shifting microbial-mediated signaling to impact breast cancer risk. *Nutrients* (2019) 11: E2565.

## 6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

El estudio será financiado con recursos propios del investigador y la determinación de la microbiota intestinal se hará por convenio con el Servicio de micrología y el Instituto de investigación para el Desarrollo de Francia (IRD). Se requerirá el siguiente presupuesto:

Recursos Necesarios	Costo total (soles)
Asesor	-
Biólogos	10000
Material para procesamiento de muestras de heces	34000
Material para procesamiento de biopsias	68000
Material de escritorio	500
Transporte	1000
Total	113500

**De la siguiente forma se lleva a cabo el cronograma de actividades:**

Actividades	Enero 2024	Febrero 2024	Abril 2024	Abril 2027	Julio 2027
Elaboración de protocolo	X				
Revisión de protocolo		X			
Recolección y análisis de datos			X		
Informe final				X	
Publicación de resultados					X

## 7. ANEXOS

- ANEXO 1: CALCULO DE TAMAÑO MUESTRAL

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

n: Tamaño de muestra (340 es el número de pacientes con cáncer de mama no metastásico diagnosticadas desde 2024 hasta 2026 con seguimiento de al menos cinco años)

N: Tamaño de la población (2900 es el número de pacientes con cáncer de mama no metastásico diagnosticadas desde 2024 hasta 2026 con seguimiento de al menos cinco años)

Z: Valor de 1.96, correspondiente a un nivel de confianza de 95%

p: Prevalencia esperada del parámetro a evaluar, no existen antecedentes sobre investigación realizada en la población peruana, se establece 0.5 y

q: 1-p=0.5

e: error de estimación máximo aceptado= 5%

• **ANEXO 2: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Perspectiva metodológica	Escala de medición	Indicador
Disbiosis intestinal	Diversidad bacteriana disminuida o ausente	Dicotómica	Independiente	Nominal	Sí No
Progresión de enfermedad (dependiente)	Metástasis confirmada por biopsia o RECIST	Dicotómica	Dependiente	Nominal	Sí No
Edad	Periodo de tiempo entre la fecha de nacimiento y la fecha del estudio	Cuantitativa	Covariable	De razón	Años cumplidos
Subtipo molecular	Clasificación de acuerdo a marcadores genéticos	Cualitativa	Covariable	Nominal	Luminal A Luminal B HER2 Triple Negativo
Comorbilidad	Enfermedad crónica del paciente con diagnóstico previo a 2024	Cualitativa	Covariable	Nominal	Sí No
Sobrevida global	Periodo de tiempo de supervivencia del paciente posterior al diagnóstico	Cuantitativa	Covariable	Intervalo	Meses

## **ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **Consentimiento Informado del Proyecto: Disbiosis intestinal y su relación con la progresión de cáncer de mama en mujeres peruanas**

**Investigadora: Estefanía Peña Lopez**

Propósito del estudio:

Se invita a participar a pacientes con cáncer de mama en un estudio para determinar si existe una asociación entre la disbiosis intestinal y la progresión de esta neoplasia en la población de mujeres peruanas de un centro hospitalario. Este es un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y la Asociación Internacional Contra el Cáncer en Francia.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial y la segunda en Perú en ambos sexos, así como una causa principal de mortalidad en mujeres. La disbiosis intestinal o alteración en el balance de la flora intestinal está relacionada al desarrollo de diversas neoplasias como el de mama, sin embargo, aún no existen estudios que demuestren una relación directa entre ambas. Por primera vez se determinará la microbiota intestinal en las mujeres peruanas con cáncer de mama mediante secuenciación de última generación (NGS) de RNA ribosomal bacteriano.

#### **Procedimientos:**

Si desea participar en este estudio, se realizará lo siguiente:

1. Se tomará una muestra de heces
2. Se revisará su historia clínica

#### **Beneficios:**

Se le informará de manera personal y confidencial los resultados que se obtengan de los exámenes realizados.

#### **Costos y compensación:**

Los costos de todos los exámenes serán cubiertos por el estudio y no le ocasionarán gasto alguno. No deberá pagar nada por participar en el estudio.

#### **Confidencialidad:**

A todas las muestras se les asigna un código de identificación para evitar que personas no autorizadas puedan conocer su identidad y de esta manera, resguardar la confidencialidad de sus datos.

**Consentimiento Informado del Proyecto: Disbiosis intestinal y su relación con la progresión de cáncer de mama en mujeres peruanas**

**Investigadora: Estefanía Peña López**

**Uso futuro de información**

Deseamos almacenar los datos recaudados en esta investigación por 20 años. Estos datos podrán ser usados para investigaciones futuras. Estos datos almacenados no tendrán nombres ni otro dato personal, sólo serán identificables con códigos.

Si no desea que los datos recaudados en esta investigación permanezcan almacenados ni utilizados posteriormente, aún puede seguir participando del estudio. En ese caso, terminada la investigación sus datos serán eliminados.

Autorizo a tener mis datos almacenados por 20 años para un uso futuro en otras investigaciones. (Después de este periodo de tiempo se eliminarán).

SI ( ) NO ( )

**Uso futuro de muestras**

Deseamos conservar sus muestras de heces almacenándolas por 10 años. Estas muestras serán usadas para investigaciones futuras. Estas muestras almacenadas no tendrán nombres ni otro dato personal, sólo serán identificables con códigos.

Si no desea que sus muestras permanezcan almacenadas ni utilizadas posteriormente, aún puede seguir participando del estudio. En ese caso, terminada la investigación sus muestras serán eliminadas.

Autorizo a tener mis muestras de sangre almacenadas por 20 años para un uso futuro en otras investigaciones. (Después de este periodo de tiempo se eliminarán).

SI ( ) NO ( )

Firma o huella de la persona usuaria      Fecha      Hora

Nombres y Apellidos Investigador      Fecha      Hora