



Universidad
Norbert Wiener

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA ACADÉMICO DE TECNOLOGÍA MÉDICA EN
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tesis

Marcadores inmunohistoquímicos y su relación con el tratamiento de Cáncer
de mama en pacientes del Hospital Santa Rosa, Lima, 2024

Para optar el Título Profesional de
Licenciada en Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía
Patológica

Presentado por:

Autora: Fano Merino, Lucia de Fatima

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8999-8468>

Asesora: Mg. Garcia Vasquez, Carlos Hugo

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1085-2664>

Lima – Perú

2026

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

Yo, Lucía De Fátima Fano Merino egresado de la Facultad de **Ciencias de la Salud** y Escuela Académica Profesional de **Tecnología Médica** de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo de investigación **“MARCADORES INMUNOHISTOQUIMICOS Y SU RELACION CON EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA EN PACIENTES DEL HOSPITAL SANTA ROSA, LIMA, 2024”** Asesorado por el docente: CARLOS HUGO GARCÍA VÁSQUEZ DNI 09435522 ORCI 0000-0003-1085-2664 tiene un índice de similitud de **17 (diecisiete) %** con código 14912:582768403 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
Firma de autor
Lucía De Fátima Fano Merino
DNI: 71989073



.....
Firma
Mg. Carlos Hugo García Vásquez
DNI: 09435522

Lima, 24 de Abril de 2026

Dedicatoria

La presente tesis está dedicada a Dios por haberme dado la salud para lograr mis objetivos, por guiar cada paso en mi vida, brindándome la fuerza y la oportunidad de culminar mi formación profesional.

A mis padres Karina Merino y Angel Fano por su amor incondicional, apoyo constante, esfuerzo y sacrificio a lo largo de mi desarrollo profesional. Este logro es tanto mío como suyo.

A mi amada abuelita que está en el cielo, porque, aunque sus manos ya no sostienen las mías, su amor sigue latiendo en cada parte de mí. Tu ausencia duele con la misma intensidad con que florece tu recuerdo en cada uno de mis logros. Esta tesis es un pedacito de cielo que te envío, con el amor eterno de quien nunca deja de extrañarte.

A mi hermana Angie Fano por su compañía.

Agradecimiento

A mi asesor Mg. Carlos Hugo García Vásquez por su apoyo y orientación durante el desarrollo y culminación de este trabajo de tesis.

Extiendo mi gratitud al Dr. Ortiz, jefe del Servicio de patología del Hospital Santa Rosa por facilitarme el acceso a los recursos y datos necesarios para la realización de esta investigación. Así como al Licenciado Willy Maza Flores por su apoyo constante y dedicación al compartir sus conocimientos, aportando significativamente a la calidad de este trabajo. Asimismo, al personal del laboratorio de patología, por sus enseñanzas y por haberme guiado e impartido conocimientos referentes a mi carrera y a lo trabajado en dicho servicio.

A mi primita Ilse Horna por su apoyo incondicional en la realización de la presente tesis.

Con todo mi corazón, esta tesis es para ustedes.

INDICE

CAPITULO I: EL PROBLEMA	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2.1. Problema general.....	5
1.2.2. Problemas específicos.....	5
1.3. Objetivos de la investigación.....	5
1.3.1. Objetivo general.....	5
1.3.2. Objetivos específicos.....	6
1.4. Justificación de la investigación.....	6
1.4.1. Teórica.....	6
1.4.2. Metodológica.....	7
1.4.3. Práctica.....	7
1.5. Delimitaciones de la investigación	8
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
1.6. Bases teóricas.....	13
2.3. Formulación de hipótesis.....	59
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	60
3.1. Método de investigación	60
3.2. Enfoque de investigación.....	61
3.3. Tipo de investigación	61
3.4. Diseño de la investigación.....	62
3.5. Población, muestra y muestreo	62
3.6. Variables y operacionalización	65
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	66
3.7.3 Validación.....	67
3.7.4 Confiabilidad	68
3.8 Plan de procesamiento y análisis de datos	68
3.9 Aspectos éticos.....	68
CAPITULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	70
4.1 Resultados	70
4.1.1 Análisis descriptivo de resultados.....	70
4.1.2. Prueba de Hipótesis.....	74
4.1.3 Discusión de resultados.....	80
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	82
5.1. Conclusiones	82
5.2. Recomendaciones	83

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
ANEXOS	94
Anexo 1: Matriz de consistencia	94
Anexo 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS	95
Anexo 3: Validación del instrumento	98
Anexo 4: Reporte de similitud de Turnitin	110
Anexo 5: Aprobación del Comité de Ética	112
Anexo 6: Carta de aprobación de la institución para la recolección de datos	113
INDICE DE FIGURAS:.....	114
Figura 1: Procedimiento para la tinción Inmunohistoquímica.....	114
Figura 3: Anticuerpos para la tinción inmunohistoquímica (Receptor de estrógeno, progesterona, Her-2 y Ki67).....	115
Figura 4: Láminas coloreadas con la tinción de inmunohistoquímica	115
Figura 5: Tinción de inmunohistoquímica (Panel de mama)	116

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, donde el manejo terapéutico se basa en sus características biológicas. Los marcadores inmunohistoquímicos, tales como los receptores hormonales (estrógeno y progesterona), HER-2 y Ki-67, son claves para clasificar la enfermedad en diversos subtipos moleculares, cada uno con distintos comportamientos clínicos y pronósticos. Evaluar estos marcadores es crucial para seleccionar el tratamiento más adecuado, que puede incluir hormonoterapia, terapia dirigida o quimioterapia, favoreciendo así una atención más personalizada.

El objetivo del estudio fue determinar la relación entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento del cáncer de mama. Se trató de un estudio aplicado, no experimental y de enfoque cuantitativo, con una población de 85 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Santa Rosa durante 2024. La recolección de datos se realizó mediante una ficha de datos y el análisis se llevó a cabo utilizando Excel y el software estadístico SPSS.

Los resultados mostraron que el subtipo luminal B fue el más prevalente con 42 casos que representan el 49.9% del total, seguido del subtipo luminal A con un 21.2%. Los subtipos Her-2 y triple negativo fueron menos frecuentes, con 17.6% y 11.8%, respectivamente. En cuanto al tratamiento se evidencia que la hormonoterapia con quimioterapia fue más frecuente en 42 casos en las mujeres con cáncer de mama con un porcentaje del 49,4%, seguido de la hormonoterapia con 21,2%, terapia her 17,6% y quimioterapia 11,8%.

Las conclusiones del estudio destacan que el perfil inmunohistoquímico predominante es el subtipo luminal B. Estos hallazgos subrayan la importancia de la caracterización inmunohistoquímica como una herramienta esencial para entender el comportamiento del cáncer de mama.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a heterogeneous disease, where therapeutic management is based on its biological characteristics. Immunohistochemical markers, such as hormone receptors (estrogen and progesterone), HER-2, and Ki-67, are key to classifying the disease into various molecular subtypes, each with different clinical behaviors and prognoses. Evaluating these markers is crucial for selecting the most appropriate treatment, which may include hormone therapy, targeted therapy, or chemotherapy, thus favoring more personalized care.

The objective of the study was to determine the relationship between immunohistochemical markers and breast cancer treatment. It was an applied, non-experimental study with a quantitative approach, involving a population of 85 patients diagnosed with breast cancer at the Pathology Department of Santa Rosa Hospital during 2024. Data collection was carried out using a data sheet, and the analysis was conducted using Excel and the statistical software SPSS.

The results showed that the luminal B subtype was the most prevalent with 42 cases, representing 49.9% of the total, followed by the luminal A subtype with 21.2%. The Her-2 and triple-negative subtypes were less frequent, with 17.6% and 11.8%, respectively. Regarding treatment, it is evident that hormone therapy with chemotherapy was more frequent in 42 cases among women with breast cancer, with a percentage of 49.4%, followed by hormone therapy with 21.2%, HER therapy with 17.6%, and chemotherapy with 11.8%.

The conclusions of the study highlight that the predominant immunohistochemical profile is the luminal B subtype. These findings underscore the importance of immunohistochemical characterization as an essential tool for understanding breast cancer behavior.

INTRODUCCIÓN

La presente tesis aborda la relación entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento de cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Santa Rosa durante el año 2024. **El capítulo I** se describe el panorama epidemiológico del cáncer de mama global, nacional, regional y local, destacando su importancia como una de las principales causas de mortalidad en mujeres. Asimismo, se señalan las dificultades de acceso a estudios moleculares y la importancia de la inmunohistoquímica como herramienta diagnóstica dentro del sistema de salud peruano. El capítulo aborda el planteamiento del problema, la formulación del problema general y específicos, los objetivos, la justificación teórica, metodológica y práctica, así como las delimitaciones del estudio. **El capítulo II** recoge antecedentes nacionales e internacionales relacionados con el estudio de marcadores inmunohistoquímicos en cáncer de mama. Asimismo, se describen las bases teóricas necesarias para comprender la patología mamaria, los factores de riesgo, los métodos diagnósticos, la clasificación histológica y molecular de los subtipos tumorales, así como los parámetros pronósticos, incluyendo tamaño tumoral, grado histológico, estadio TNM. Finalmente, se aborda de forma detallada la aplicación de la inmunohistoquímica y el valor de los marcadores RE, RP, HER-2 y Ki67 en la selección del tratamiento. **En el capítulo III** se describe el tipo y diseño de estudio, el enfoque metodológico, la población y la muestra, las variables y su operacionalización, junto con las técnicas e instrumentos utilizados para la recolección de datos. Además, se describe el procedimiento de procesamiento y análisis estadístico. **El capítulo IV** presenta el cronograma de actividades mediante el diagrama de Gantt. Finalmente, se incluyen las referencias bibliográficas y los anexos, entre ellos la matriz de consistencia y los instrumentos validado

CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

El cáncer de mama representa una de las enfermedades oncológicas más frecuentes y graves en la actualidad, impactando a millones de personas a nivel global. Esta misma representa un problema de salud pública por el incremento en el número de casos y una de las causas principales de fallecimiento en la población femenina a nivel mundial. Ocurre con mayor frecuencia en personas mayores, aunque 1 de cada 4 mujeres diagnosticadas en etapa avanzada tiene menos de 50 años ⁽¹⁾.

Existen varias formas de clasificar al cáncer de mama, una de ellas se basa en su histopatología que puede ser carcinoma ductal invasivo (70 – 80%), carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma mixto y un grupo de tipos menos comunes que incluyen canceres mucinosos, medulares, papilares y tubulares.

Hoy en día, la manera más adecuada de clasificar al cáncer de mama es a través de estudios moleculares mediante el análisis de perfiles de expresión génica, pero debido a que este estudio es costoso y complejo, su uso es limitado en la mayoría de los hospitales.

Por otro lado, la Inmunohistoquímica (IHQ) es un método utilizado para identificar y cuantificar determinadas proteínas celulares, mediante el uso de anticuerpos marcados que se unen a proteínas específicas de interés. Estos marcadores Inmunohistoquímicos pueden proporcionar información para ayudar en las decisiones en relación al tratamiento del paciente, es por ello que el cáncer de mama se puede dividir en subtipos biológicamente diferentes; utilizando el panel básico que consta de marcadores como: el receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), receptor del crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) y el índice de proliferación celular Ki 67.

De acuerdo a las expresiones de las pruebas o falta de ellas mencionadas anteriormente se puede clasificar en 4 subtipos moleculares principales de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, Her-2 positivo y triple negativo, teniendo distinta evolución, tratamiento y pronóstico ⁽²⁾.

En el año 2022 El Global Cáncer Observatory (GLOBOCAN), base estadística que engloba datos sobre el cáncer en diferentes países, se estima que se registró en general 19 976 499 millones casos de cáncer en todo el mundo. De estos, 2 296 840 casos fue debido al cáncer de mama ⁽³⁾, siendo considerada como la segunda enfermedad más común a nivel mundial y representa la cuarta causa de fallecimiento en mujeres ⁽⁴⁾.

Durante el año 2018 en Cuba, la incidencia de los subtipos de cáncer de mama muestra que el Luminal A representa entre el 11 – 15% de los casos, el Luminal B Her-2 negativo constituye la mayoría, con un rango del 50 al 62%, mientras que el Luminal B Her-2 positivo se presenta en un 8 a 11%. Por su parte, el subtipo Her-2 alcanza entre un 7 y un 9% y el triple negativo se encuentran aproximadamente en un 12 a 15% ⁽¹⁾.

Por otra parte, en Colombia, en el año 2020, el Instituto Nacional de Cancerología (INC) la incidencia de cáncer de mama se estima en 48 casos por cada 100 mil habitantes, con una tasa de mortalidad en aumento, siendo los tumores de subtipo luminal los que muestran mayor probabilidad a desarrollar metástasis óseas (66,6% en Luminal A y 71,4% en Luminal B), mientras que los tumores HER-2 suelen hacerlo hacia el SNC, el hígado y el pulmón; en cambio los tumores triples negativo tienden a propagarse hacia el pulmón y sistema nervioso central (SNC) ⁽⁵⁾.

Seguidamente en el mismo año, La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 2,3 millones de nuevos casos de cáncer de mama en mujeres y un total de 670,000 defunciones relacionadas con esta enfermedad. El cáncer más comúnmente mortal en las

mujeres está presente en 157 de 185 países evaluados durante el año 2022, lo que lo convierte en la forma más prevalente de la enfermedad. Además, es el cáncer con mayor tasa de incidencia entre las mujeres, representando el 25% de cánceres identificados en esta población ⁽⁶⁾.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en el año 2022 en América Latina y el Caribe se diagnosticaron más de 220,000 casos nuevos de cáncer de mama y alrededor de 60,000 fallecidos a causa de esta enfermedad ⁽⁷⁾.

A nivel nacional, según el informe en el 2021 del Ministerio de Salud (MINSA), el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente en el Perú y la segunda principal causa de muerte en el país. Asimismo, presenta una incidencia anual de 28 casos por cada 100,000 personas, siendo las mujeres de 35 años o más las más afectadas, pero en el Perú la edad promedio de diagnóstico ronda los 50 años. Durante el I semestre del 2024, se registraron 1481 casos diagnosticados de cáncer de mama en la población femenina y también se reportaron 10 casos en hombres entre los 50 y 54 años de edad, siendo la primera neoplasia estimada durante ese año en el país ⁽⁸⁾.

En el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte (IREN), entre el año 2016 y 2023, fueron diagnosticadas 1202 pacientes con cáncer de mama de las cuales 852 casos correspondieron a carcinoma sin un tipo especial definido, 280 fueron de tipo lobulillar y 44 pacientes presentaron otros tipos menos comunes. En cuanto al perfil molecular, el subtipo más frecuente fue el Luminal B, identificado en 537 pacientes, de los cuales 186 presentaron expresión de Her-2, le siguieron el subtipo Luminal A con 291 casos, el triple negativo con 214 casos y, por último, el Her-2 positivo no luminal con 134 casos. Al analizar la distribución anual, se observó que en el 2016 el 50,0% correspondía a tumores Luminal A, porcentaje que descendió a 21,0% en el 2023. En cambio, los casos Luminal

B pasaron de 21,4% en el 2016 a 54.8% en el 2023. En cuanto a los subtipos triple negativo y Her-2 positivo no luminal, ambos mantuvieron cifras relativamente estables, aunque este último mostró un leve incremento de 8.9% en el 2016 a 10.8% durante el 2023 ⁽⁹⁾.

Además, las regiones con mayor mortalidad por cáncer de mama son Tumbes, Piura, Lima, Lambayeque y La Libertad, por lo cual es fundamental recordar que el cáncer de mama no se limita a estas áreas específicas y puede afectar a mujeres de todo el país ⁽¹⁰⁾.

A nivel local, en el distrito de Pueblo Libre, según la sala situacional del Hospital Santa Rosa, se diagnosticaron 145 casos de cáncer de mama en mujeres, mientras que en varones solo se reportaron 2 casos, siendo la primera neoplasia más frecuente durante los años 2022 al 2024 ⁽¹¹⁾.

Seguidamente durante el año 2024, en el Servicio de Anatomía Patológica del mismo hospital, se procesaron un total de 561 muestras variadas de mama, de las cuales 155 fueron casos positivos para cáncer y se seleccionaron un total de 85 casos con estudio histopatológico e inmunohistoquímico completo, presentándose con mayor incidencia el carcinoma ductal infiltrante sin un tipo especial en 66 casos, 6 fueron de tipo lobulillar, 4 carcinoma ductal in situ y 10 casos presentaron otros tipos menos comunes.

Los principales problemas de diagnóstico en la patología mamarias son diferenciar lesiones benignas de carcinoma, estableciendo la diferencia entre carcinoma in situ e invasivo, reconocer la microinvasión y confirmar el origen primario en casos metastásicos. La inmunohistoquímica (IHQ) resulta esencial cuando no se cuenta con biología molecular, ya que permite clasificar tumores benignos indiferenciados, identificar agentes infecciosos en tejidos como virus, bacterias, hongos, parásitos; tipificar leucemias y linfomas, así como determinar el origen de metástasis. En cáncer de mama, la IHQ

posibilita clasificar los tumores de acuerdo con la expresión de marcadores moleculares como (RE, RP, Her-2), lo que en Perú guía la elección del tratamiento (cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia o terapias dirigidas) y ayudar a estimar el pronóstico de la enfermedad.

Por lo tanto, nos hacemos la siguiente pregunta.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Cuál es la relación entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento de cáncer de mama en pacientes del Hospital Santa Rosa, Lima 2024?

1.2.2. Problemas específicos

PE1: ¿Cuál es la frecuencia de expresión de marcadores inmunohistoquímicos en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024?

PE2: ¿Cuál es la relación entre la expresión de marcadores Inmunohistoquímicos y la edad en pacientes mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024?

PE3: ¿Cuál es la expresión de los marcadores Inmunohistoquímicos en la elección del tratamiento adecuado para las mujeres diagnosticadas con carcinoma mamario atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

Determinar la relación entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento de cáncer de mama en pacientes del Hospital Santa Rosa, Lima 2024.

1.3.2. Objetivos específicos

OB1: Identificar la frecuencia de expresión de los marcadores inmunohistoquímicos en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024.

OB2: Describir la relación entre la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y la edad en pacientes mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024.

OB3: Analizar la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos en la elección del tratamiento adecuado para las mujeres diagnosticadas con carcinoma mamario atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024.

1.4. Justificación de la investigación

1.4.1. Teórica

Los marcadores inmunohistoquímicos permiten identificar los subtipos moleculares de tumores como Luminal A, Luminal B, Her-2 positivo y triple negativo. Estos subtipos tienen características biológicas, pronósticos y respuesta a tratamientos específicos diferentes. De esta manera, se puede seleccionar el tratamiento más adecuado, que podría incluir terapias hormonales (si el tumor tiene receptores hormonales de estrógeno, progesterona). Si el tumor tiene sobreexpresión de Her-2, se emplean terapias dirigidas como el trastuzumab. En los casos de cáncer triple negativo (sin receptores hormonales ni Her-2), se suele recurrir a una quimioterapia más agresiva. Además, marcadores como el Ki67, que indican la velocidad del crecimiento del tumor, son clave para determinar qué tan agresivo es el cáncer y si requiere quimioterapia adyuvante para reducir el riesgo de recurrencia.

1.4.2. Metodológica

La investigación realizada es de tipo descriptivo, correlacional, retrospectivo y de corte transversal. Este enfoque permitirá detallar el perfil inmunohistoquímico (RE, RP, HER-2, Ki 67) y los subtipos de cáncer de mama de las pacientes previamente registradas en los informes histopatológicos y en las historias clínicas con la cual el licenciado Tecnólogo Médico en Laboratorio clínico y Anatomía patológica llevará a cabo el análisis de la expresión inmunohistoquímica de los marcadores, entre otros, para orientar el tipo de tratamiento en mujeres con diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario y relacionarlos con las decisiones terapéuticas aplicadas en la práctica clínica, sin necesidad de una intervención directa con los pacientes.

1.4.3. Práctica

Actualmente, además de los paneles diagnósticos clásicos (estrógeno, progesterona y Her-2), se emplean diversos marcadores inmunohistoquímicos para diferenciar tipos de neoplasias mamarias. Estos permiten distinguir:

- Hiperplasia ductal vs carcinoma ductal in situ mediante CK5/6, CK34βE12 y receptores de estrógeno.
- Carcinoma invasivo vs in situ según la presencia o ausencia de células mioepiteliales.
- Lesiones ductales vs lobulares a través de E- Cadherina y P120.
- Carcinoma metastásico mediante marcadores positivos (GATA 3, mamoglobina) y negativos (PAX 8, TTF1) ⁽¹²⁾.

Estos estudios son esenciales para determinar el subtipo molecular del tumor, definir el tratamiento más adecuado (hormonal, anti Her-2 o quimioterapia) y mejorar el pronóstico de las pacientes en el Hospital Santa Rosa, destacando así la importancia

del Licenciado Tecnólogo Médico en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica en garantizar un diagnóstico histopatológico preciso y una adecuada selección terapéutica. Así como la realización de los protocolos y el control de calidad, los cuales son esenciales para asegurar la precisión de los resultados. Asimismo, se emplean manuales automatizados para garantizar la validez de las pruebas. La validación microscópica, junto con el monitoreo de la reproducibilidad en los resultados y la implementación de controles internos (positivos y negativos), que permiten optimizar los procedimientos y ajustar los protocolos en caso de identificar errores. Cada laboratorio debe ser personalizado, adaptando los procesos según las necesidades específicas y características del entorno clínico.

1.5. Delimitaciones de la investigación

1.5.1 Temporal

Este proyecto será ejecutado en el transcurso de los meses Enero – diciembre 2024, período en el que se realizará el estudio.

1.5.2 Espacial

El trabajo investigativo se efectuará en el Hospital Santa Rosa, la cual está ubicada en el distrito de Pueblo Libre – Lima.

1.5.3 Recursos

Este proyecto de investigación se realizará con recursos propios del investigador.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

2.1.1 Antecedentes Internacionales

Zapata, et al. ...Tuvieron como objetivo principal “Describir la presencia de marcadores Inmunohistoquímicos en muestras quirúrgicas de cáncer de mama obtenidas de un grupo de mujeres atendidas en un hospital del Norte de México”. Realizaron un estudio descriptivo y transversal, incorporando dos criterios, uno de inclusión donde se evaluó a mujeres de cualquier de edad, con diagnóstico confirmado de cáncer mamario, sometidas quirúrgicamente en el establecimiento de salud donde se llevó a cabo la prueba de inmunohistoquímica y se aplicaron los criterios de exclusión que consideran aspectos como la historia clínica y el estudio inmunohistoquímico incompleto. El estudio incluyó a 136 pacientes, cuya edad promedio al momento del diagnóstico de cáncer de mama oscilaba entre los 40 a 54 años. Entre sus hallazgos revelaron que el adenocarcinoma ductal infiltrante era el tipo histológico más común (94.9%) mientras que el luminal A era el subtipo molecular más común (66.9%). Llegaron a las **conclusiones** que el tumor más común y con el pronóstico más favorable fue el luminal A, mientras que el luminal B presento una supervivencia moderada (14.7%), Her2 (5.9%) y el triple negativo o basal like (12.5%). La mayoría de pacientes tuvieron respuestas positivas a los receptores de estrógeno (79.4%) y progesterona (77.2%), mientras que solo un pequeño porcentaje de ellas tuvo respuestas positivas a Her2/neu. (22.1%) ⁽¹³⁾.

Gonzáles, et al. Tuvieron como objetivo “Determinar la relación entre las características clínicas, patológicas e histológicas y los diferentes subtipos inmunohistoquímicos del cáncer de mama” **Método:** Llevaron a cabo una investigación observacional de corte transversal. Este estudio tuvo una muestra probabilística de 199 mujeres a quienes se les ha detectado cáncer de mama por estudio histopatológico, con edades que oscilan entre los 27 y 91 años de edad. La mayor tasa de prevalencia (90.5%) fue detectada en la edad de 39 a 77 años y el rango de edad más común fue entre los 52 a

64 años. En casi la totalidad de las participantes se identificó carcinoma ductal invasivo, el cual corresponde al 99.5% de los casos.

Asimismo, entre sus hallazgos determinaron que el 53.8% de las muestras correspondieron al subtipo luminal A, el 20.1% mostraron expresión de Her2/neu, el 11.6% expresaron al luminal B y únicamente el 14.6% expresaron el subtipo triple negativo. El estudio evidenció una correlación relevante ($p < 0,0001$) entre los subtipos inmunohistoquímicos y las características clínico-patológicas e histológicas del cáncer de mama. Llegando a la **conclusión** que el estudio resalta la importancia de incorporar la prueba de inmunohistoquímica en la práctica clínica, ya que estas permiten conocer mejor la biología tumoral, optimizar la elección del tratamiento y favorecer el pronóstico de las pacientes ⁽¹⁴⁾.

Ramírez, et al. Tuvieron como objetivo “Las características histológicas e inmunohistoquímicas del carcinoma de mama invasivo”. **Método:** Realizaron un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, empleando una técnica que incluyó a 452 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama invasivo mediante análisis histológico de los cuales se seleccionaron una muestra de 418 casos. **Resultados:** Siendo el grupo de edad más frecuente entre los 51 y 60 años de edad (28.2%). El 99.3% de la serie estudiada fueron mujeres. El carcinoma ductal infiltrante fue el tipo histológico que presentó mayor prevalencia (59,1%), carcinoma lobulillar infiltrante (14.4%), siendo menos común el carcinoma papilar con un (3.3%), carcinoma micropapilar (2.9%), carcinoma medular con un (1.9%) y carcinoma tubular cribiforme con un (1.2%), seguido de la clasificación inmunohistoquímica del grupo luminal (64,7%), se registraron los subtipos moleculares Her-2 y triple negativo con una prevalencia de 10,6% y 24,7% respectivamente. **Conclusiones:** La adecuada identificación histológica e inmunohistoquímica del cáncer de mama hace posible orientar de manera precisa la labor

del médico, definiendo el tratamiento según las particularidades reveladas por dichos análisis, dado que la respuesta terapéutica varía entre las distintas formas de esta enfermedad ⁽¹⁵⁾.

1.5.1. Antecedentes Nacionales

Chachaima, et al. Tuvieron como objetivo “Describir el resultado del perfil inmunohistoquímico en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama atendidas en un establecimiento de salud general la ciudad de Lima”. **Método:** Para ello, se realizó una investigación de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo, mediante el instrumento de recolección de datos, además se estudió una muestra probabilística de 259 pacientes de género femenino con una edad media entre los $54,64 \pm 14,07$ años. El estudio encontró que en la mitad de los casos estaban asociados con una neoplasia en la mama derecha (53.28%). El tipo histológico más frecuente correspondió al carcinoma ductal invasivo sin un subtipo histológico específico (88.03%) y el grado histológico que se presentó con mayor frecuencia fue el de grado 2 (53.28%).

En la mayoría de los casos se detectó la presencia de receptores de estrógeno y progesterona, mientras que la positividad para Her-2/neu se registró en una cuarta parte del total. Asimismo, la mediana de expresión de Ki67 fue del 15%.

El subtipo molecular más frecuente correspondió al Luminal A (40.15%), seguido del luminal B (32.43%), HER-2 positivo no luminal (11.97%) y triple negativo (15.44%). El análisis conjunto de las variables indicó que no hubo asociación entre el subtipo molecular y la edad ($P=0,593$), aunque sí se encontró una relación significativa con el grado histológico ($P<0,0001$). Conclusiones: Uno de cada cuatro casos de cáncer de mama mostró positividad para Her-2/neu en el estudio inmunohistoquímico, siendo el subtipo

Luminal A el más frecuente dentro de los carcinomas mamarios invasivos. Asimismo, el grado histológico guarda relación con el subtipo inmunohistoquímico ⁽¹⁶⁾.

Miranda... Tuvo como objetivo” Determinar los diferentes subtipos de cáncer de mama a través de la inmunohistoquímica en pacientes atendidos en el hospital Goyeneche”. Realizó un estudio descriptivo, observacional de corte retrospectivo, mediante la **técnica** de observación documental. Se estudió una muestra probabilística que se conformó por 106 historias clínicas de casos de pacientes diagnosticadas con cáncer mamario invasivo entre los 36 y 45 años de edad. Aplicaron como instrumento la ficha de recolección de datos. **Resultados:** La inmunohistoquímica reveló que los subtipos de cáncer de mama estaban presentes principalmente en el subtipo luminal A que representó el 26.4%, mientras que los subtipos moleculares luminal B y Her-2/neu positivo alcanzaron cada uno el 27.1%. El subtipo luminal con sobreexpresión de Her2/neu correspondió al 17% de los casos, mientras que el triple negativo correspondió al 13.2%, finalmente, el subtipo molecular más comúnmente expresado fue el luminal A ⁽¹⁷⁾.

Linares y Tello tuvieron como objetivo “Determinar el perfil inmunohistoquímico en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama que recibieron atención en un hospital de nivel III”. **Método:** Realizaron un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y de corte transversal, utilizando como instrumento una ficha de recolección de datos. **Resultados:** Se estudió una muestra probabilística de 54 casos de pacientes con carcinoma mamario que se sometieron a un estudio de receptores hormonales a través de la inmunohistoquímica. El 63% de los casos expresaron RE, el 38,9% RP, el 38,9% Her-2/neu, el 77,8% Ki67, el 31,5% P53 y el 77,8% E-cadherina. **Conclusiones:** El 25% de los casos de cáncer de mama evidenció positividad para Her-2/neu en la inmunohistoquímica, mientras que el subtipo más frecuente de carcinoma mamario

invasivo correspondió a Luminal A. Del mismo modo, se observa una relación entre el grado histológico y el subtipo inmunohistoquímico ⁽¹⁸⁾.

1.6. Bases teóricas

2.2.1 Glándula mamaria

Son glándulas sudoríparas apocrinas tubo alveolares modificadas ⁽¹⁹⁾, formada por tejido conjuntivo, adiposo y glándulas mamarias encargadas de producir leche materna ⁽²⁰⁾.

2.2.2 Ubicación Anatómica

Es un órgano par situado en la parte superior y frontal del tórax ⁽²¹⁾. De forma vertical, se extiende desde la segunda hasta la sexta costilla y horizontalmente se extiende desde el esternón hasta la región axilar ⁽²²⁾.

Las glándulas mamarias, son órganos que presentan una estructura variable, que varían según la edad, el ciclo menstrual y el estado reproductivo de la mujer. Estas permanecen en estado inactivo hasta el periodo post parto, en donde adquiere su desarrollo completo de su forma y función ⁽²³⁾.

El seno de una mujer adulta consta de una serie de conductos ramificados que terminan en los lóbulos. Estas estructuras están dispuestas de una manera que se asemejan a un árbol ramificado con 5 – 10 conductos lácteos primarios en el pezón, 20 – 40 conductos segmentarios y 10 – 100 conductos subsegmentarios, que desembocan en unidades glandulares llamadas unidades lobulillares del conducto terminal (TDLU). Las unidades lobulillares del conducto terminal (TDLU) constituyen la estructura funcional principal de la mama y son el lugar donde originan la mayoría de los carcinomas mamarios ⁽²⁴⁾. Asimismo, esta glándula mamaria está compuesta por 15 – 20 lóbulos separados por tejido conjuntivo fibroso y el lóbulo a su vez, contiene muchos lobulillos con los alveolos ⁽²³⁾.

2.2.3 Cáncer

El cáncer abarca un gran conjunto de patologías que puede comenzar en cualquier órgano y/o tejidos corporales. Esto sucede cuando las células normales del tejido mamarios sufren una degeneración y se convierten en células cancerosas ⁽²⁵⁾, luego estas células empiezan a reproducirse incontrolablemente, propagándose a partes adyacentes del cuerpo e infiltrándose en diferentes órganos, siendo la metástasis el factor predominante en la mayoría de los fallecimientos causada por el cáncer ⁽²⁶⁾.

2.2.4 Cáncer de mama

El cáncer de mama es la proliferación anormal y desordenada donde las células que componen el parénquima mamario crecen de manera descontrolada formando neoplasias que, si no se les proporciona tratamiento, pueden llevar a su metástasis en todo el cuerpo e incluso resultar letal.

Las células cancerosas empiezan su desarrollo en los conductos galactóforos o en los lobulillos productores de leche del seno. Este tipo de cáncer en estadio 0 (in situ) no representa un riesgo mortal y presenta mayor probabilidad de ser tratado si se detecta tempranamente. Existe la posibilidad de que estas células cancerosas invadan el tejido mamario adyacente generando formaciones de nódulos o engrosamiento.

Los cánceres invasivos tienen el potencial de diseminarse a los ganglios linfáticos adyacentes o a tejidos distantes (metástasis). La metástasis puede amenazar la vida e incluso ser mortales ⁽⁶⁾.

2.2.5 Factores de Riesgo Asociados

2.2.5.1 Factores Hormonales

- Menarquía Precoz: Inicio de la primera menstruación, lo que implica mayor duración de la exposición a estrógenos.

- Menopausia Tardía: Mayor duración de la exposición a estrógenos, la cual se relaciona con el surgimiento del cáncer de mama.
- Nuliparidad y/o ausencia de lactancia materna.

2.2.6 Factores Individuales

- Sexo femenino: Incrementa el riesgo de padecer cáncer de mama.
- Edad avanzada: El riesgo se incrementa conforme se prolonga la edad. La mayor parte de los casos ocurre en mujeres de 65 años en adelante.
- Etnicidad: Más frecuente en mujeres de tez blanca.
- Consumo de Alcohol: Su consumo excesivo contribuye a un mayor riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.
- Historial Médico: Una mujer con antecedentes de haber padecido cáncer de mama, presenta una mayor probabilidad de presentar otro tipo de cáncer en la mama adyacente.
- Obesidad: Tras la menopausia, las mujeres presentan un riesgo más elevado de padecer cáncer de mama, en parte por incremento de peso y al incremento del índice de masa corporal (IMC).

1.6.1.1. Factores Genéticos

- Antecedente familiar: Incrementa la probabilidad de cáncer de mama, especialmente cuando hay antecedentes en familiares de primer grado de consanguinidad (madre, hermana o hija). Si la enfermedad se manifestó en familiares más lejanos, el riesgo disminuye.
- Mutaciones Genéticas: Mutación del BRCA 1 y BRCA 2 tienen riesgo de desarrollar carcinomas de alto grado de ovario ⁽²⁷⁾.

2.2.1.2 Detección y Diagnóstico

La detección de cáncer de mama se lleva a cabo en tres etapas: el autoexamen, la evaluación clínica realizada por un profesional de salud y la mamografía, las que en conjunto contribuye a reducir la frecuencia de casos en estadios avanzados y la mortalidad asociada a esta enfermedad.

1.6.1.2. Autoexploración

Se recomienda que todas las mujeres a partir de los 20 años realicen una autoexploración de sus mamas de manera mensual, realizándolo una semana después de la menstruación. En mujeres en etapa fértil, debe hacerse alrededor del sexto día posterior al periodo menstrual, mientras que en mujeres postmenopáusicas se sugiere escoger un día fijo de cada mes para llevarlo a cabo (28).

1.6.1.3. Examen clínico

A partir de los 25 años, se recomienda que un profesional de salud realice una revisión mamaria una vez al año. En las etapas tempranas, muchas mujeres que no presentan síntomas son diagnosticadas con cáncer de mama. Este diagnóstico suele ocurrir debido a la participación en programas de detección, ya sea a través de mamografías como medida de control o durante el monitoreo de otra afección mamaria. La mayoría de los síntomas en los senos no están vinculados al cáncer, pero su aparición puede generar preocupación, por ello, se requiere una evaluación más detallada de cualquiera de estos síntomas. Los síntomas más comunes que orientan hacia el diagnóstico incluyen la presencia de un nódulo que no estaba presente antes, así como dolor al tocar el seno, cambios en la forma del pecho, alteraciones en el tamaño, forma del seno y cambios en la piel (enrojecimiento, úlceras, pérdida de piel, alteraciones en el color o la textura a la piel similar al de una naranja), limitación al levantar los brazos, hundimiento o

contracción, flujo anómalo o sanguinolento por el pezón, ganglios inflamados en la región axilar. La existencia de síntomas adicionales que podrían indicar una enfermedad en etapas avanzadas, incluye, cansancio extremo, fiebre, dolor en los huesos, hinchazón en el brazo, etc. ⁽¹⁷⁾.

Exámenes complementarios de diagnóstico

A. Mamografía:

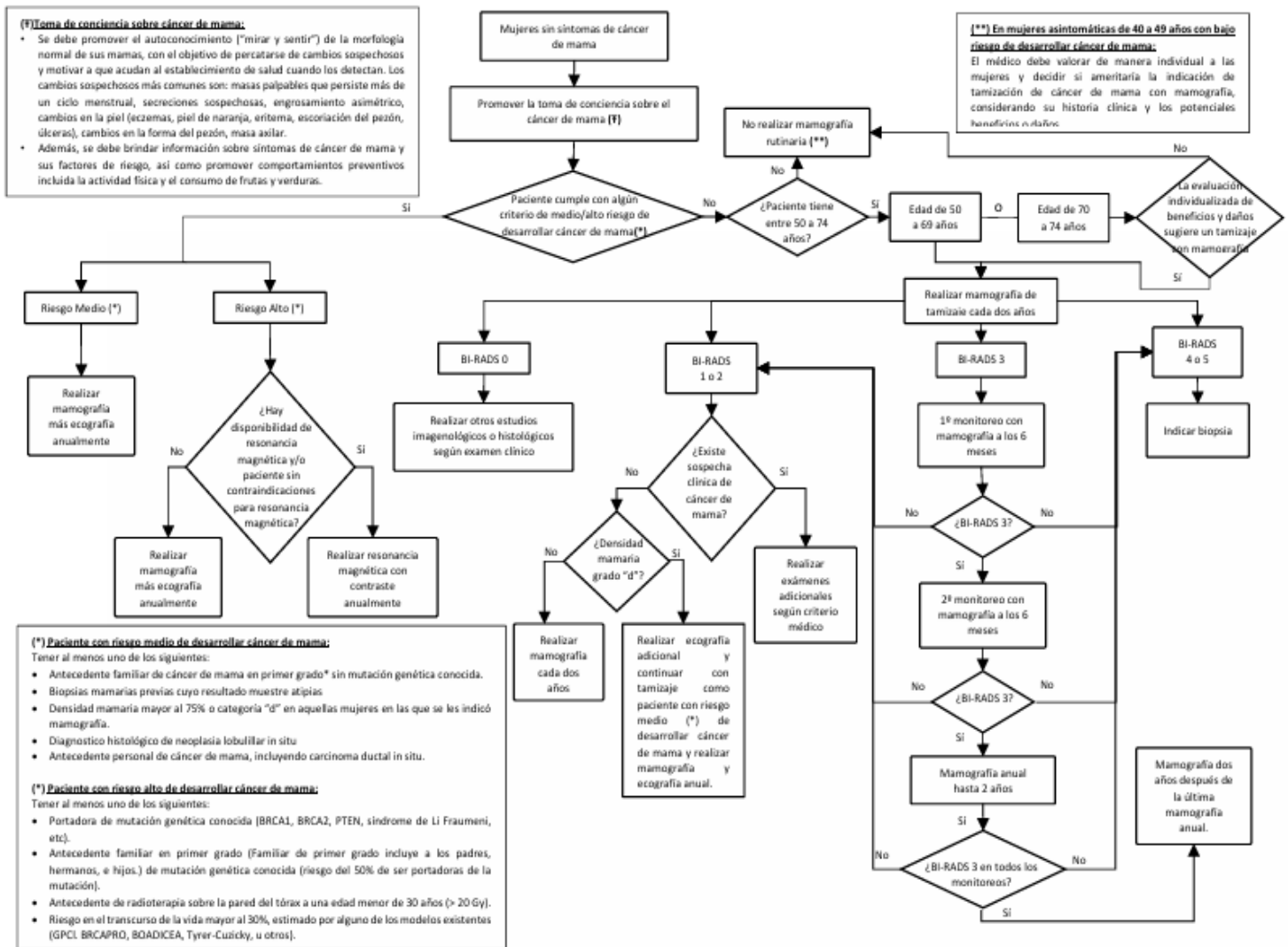
Se considera el examen más importante para identificar y diagnosticar el cáncer de mama. Esta técnica de imagen utiliza rayos X que emplea dos proyecciones (craneocaudal y medio lateral oblicua). Este procedimiento se usa tanto en el screening como en la evaluación de anomalías en el seno, así como también para identificar áreas sospechosas antes de la cirugía o para orientar biopsias o punciones ⁽²⁹⁾.

La detección se lleva a cabo para encontrar pequeños tumores de cáncer en etapas tempranas, antes de que puedan ser detectados mediante un autoexamen o una evaluación clínico de los senos ⁽³⁰⁾. La primera mamografía basal debe hacerse entre los 35 a 40 años en mujeres que presentan factores de riesgo. De los 40 años en adelante, se debe realizar de manera anual ⁽²⁸⁾. En mujeres sin síntomas que presentan un riesgo intermedio de desarrollar cáncer de mama, se recomienda, realizar una mamografía acompañada de ecografía cada año como parte del programa de tamizaje, en mujeres con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama entre los 59 y 60 años, se recomienda efectuar de forma rutinaria una mamografía cada dos años como método de detección ⁽²⁸⁾.

✓ Signos de malignidad:

- Grupo de microcalcificaciones lineales, irregulares o ramificadas.
- La presencia de una protuberancia o masa con bordes irregulares o espiculados, con bordes mal definidos y una densidad que iguala o supera al tejido que lo rodea.
- Alteración de la estructura del seno ⁽²⁹⁾.

Flujograma para el tamizaje de cáncer de mama



Fuente: Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e investigación (IETSI), EsSalud. Año 2022.

B. Ecografía mamaria:

Es un examen complementario diagnóstico y preventivo adicional a la mamografía.

Las principales ventajas incluyen la capacidad de distinguir entre tumores quísticos

y sólidos, así como la evaluación de mamas con alta densidad, en las que la mamografía podría no identificar ciertas lesiones. A su vez se utiliza para examinar ganglios linfáticos en la axila en situaciones de sospecha, antes de la operación y como un método adicional para realizar punciones o biopsias de nódulos, para excluir la presencia de cáncer y, además, al no emitir radiación, se considera un método seguro en mujeres jóvenes y embarazadas. El principal inconveniente es la dificultad para observar las áreas más profundas en mamas de gran tamaño, así como también las microcalcificaciones agrupadas ⁽²⁹⁾. Por indicación médica, este examen podrá ser realizado en mujeres menores de 35 años.

C. Resonancia Magnética de la mama

Mediante la resonancia magnética se obtienen resultados clínicos con mayor precisión y representa una ventaja clara para las mujeres que están en proceso de desarrollar cáncer de seno a causa de las mutaciones genéticas BRCA 1 y BRCA 2, además de presentar adenopatía linfática en la axila ⁽³¹⁾. Asimismo, es usado para revisar el estado de las prótesis mamarias, descartar la presencia de multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad tumoral, así como en el monitoreo de pacientes que han sido sometidas a cirugía conservadora por cáncer de mama ⁽²⁹⁾. En mujeres sin síntomas, pero con un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama, se recomienda realizar una resonancia magnética con contraste de manera anual, como parte de la estrategia del tamizaje.

1.6.2. Examen anatomopatológico

1.6.2.1. Biopsia

La biopsia consiste en un procedimiento que implica obtener una muestra del tejido del seno de la zona sospechosa para analizarla mediante un estudio histológico, con el fin de determinar si se trata de una lesión benigna o maligna, así como identificar el tipo de células cancerosas y su nivel de agresividad, por lo que el reporte de patología de la biopsia mamaria proporciona al médico información acerca del tipo de cáncer de mama y sirve de guía para planificar el tratamiento más adecuado. La biopsia se puede realizar mediante palpación directa o a través de una ecografía. Este procedimiento puede llevarse a cabo utilizando una aguja fina (PAAF) o con una aguja gruesa (BAG), lo que permite la obtención de una cantidad más amplia de muestra de tejido. En ciertos casos, se podría requerir realizar la biopsia en el quirófano ⁽³²⁾.

1.6.2.2. Estudio citológico

A. Biopsia por aspiración con aguja fina:

Este es el método menos invasivo de biopsia mamaria para obtener una pequeña muestra de tejido. El procedimiento emplea una aguja muy delgada que se inserta en la lesión y permite obtener una muestra de células o del líquido presente en el nódulo con el apoyo de imágenes, principalmente la ecografía. No obstante, dentro de sus inconvenientes se encuentran los falsos negativos ⁽²⁹⁾.

1.6.2.3. Estudio histológico

B. Biopsia por punción con aguja gruesa:

Este tipo de biopsia mamaria puede emplearse para examinar un nódulo en el seno que se observa mediante una ecografía o mamografía, así como en la exploración física de lesiones palpables realizadas por el médico ⁽³³⁾. Este procedimiento utiliza

anestesia local para extraer con una aguja gruesa de tipo “Tru-Cut” pequeñas muestras de tejido en forma cilíndrica ⁽²⁹⁾. Por lo general, se considera necesario obtener al menos entre 3 y 5 muestras de cada lesión.

C. Biopsia Quirúrgica (abierta)

En general, las biopsias quirúrgicas se llevan a cabo en una sala de operaciones, utilizando anestesia general o local para adormecer el seno ⁽³³⁾.

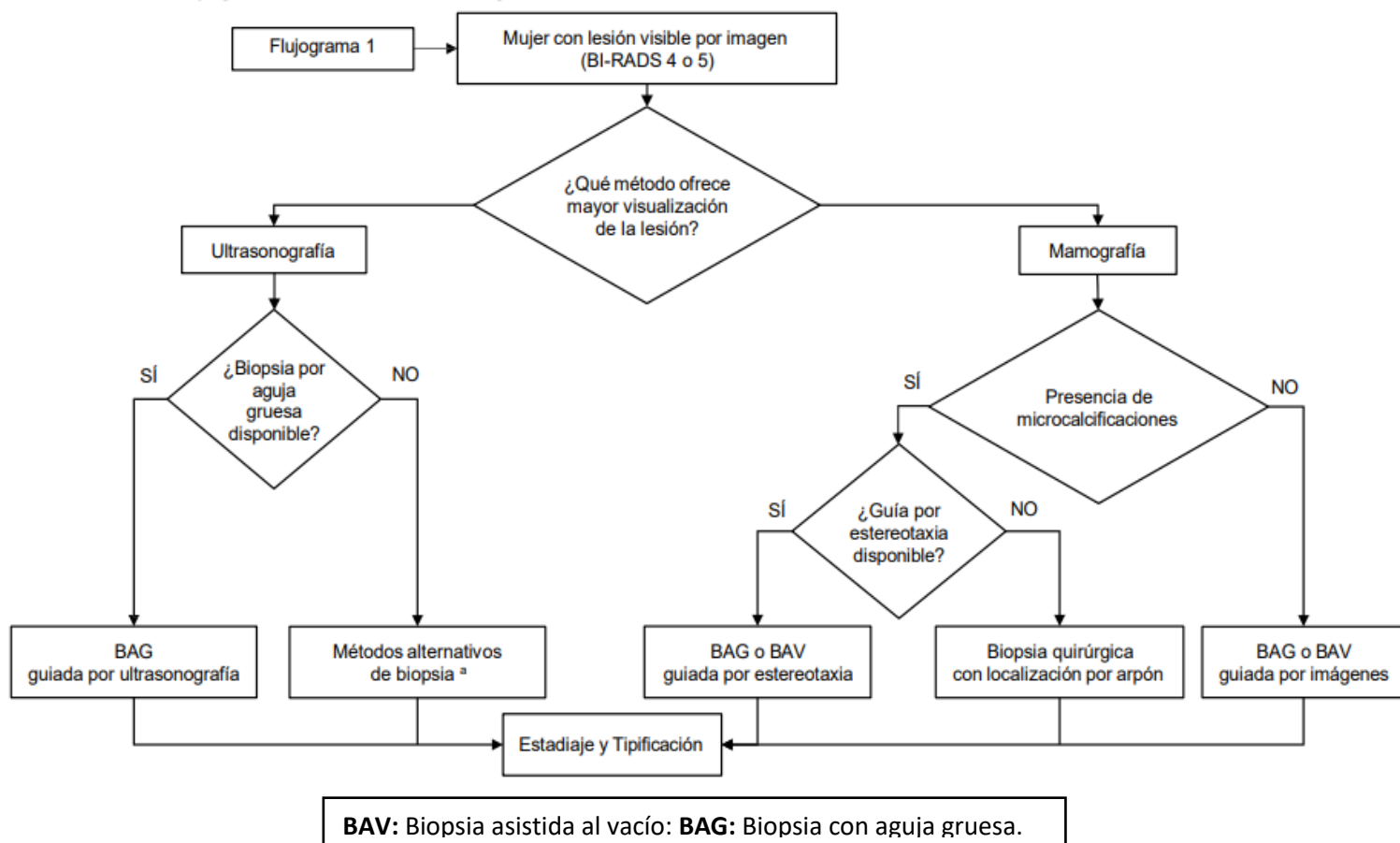
D. Biopsia Insicional:

Se extirpa quirúrgicamente solo una parte de la lesión, ya que la masa al ser tan grande, no se puede quitar por completo de manera sencilla.

E. Biopsia Excisional:

Se extirpa quirúrgicamente la totalidad de la lesión, así como el borde del tejido normal circundante. Para su mejor ubicación, este tipo de biopsia pueden necesitar una guía estereotáctica (mamografía) o ecografía. Incluso puede utilizarse una aguja de arpón; este método, que requiere dicho procedimiento, consiste en introducir una aguja hueca desde la piel hasta la lesión y puede guiarse por mamografía o ecografía. En la porción distal de la zona anclada, se pasa un cable muy delgado con un arpón. La aguja se retira luego, dejando el cable como una guía para identificar la ubicación exacta en la que se realizará la biopsia ⁽²⁹⁾.

Flujograma: Biopsia para el diagnóstico de cáncer de mama



Fuente: Instituto Nacional de Salud. Año 2024.

1.6.3. Patología

1.6.3.1. Tamaño tumoral

El tamaño del tumor es uno de los factores pronósticos más relevantes cuando no hay compromiso ganglionar. Se asocia tanto al riesgo de desarrollar metástasis en los ganglios como a la probabilidad de recidiva. Cuando ambos factores coinciden, la posibilidad de recaída aumenta considerablemente. Este dato puede obtenerse en la evaluación clínica mediante estudios radiológicos, como la mamografía o el ultrasonido, o a través de estudios patológicos, como la biopsia. Para determinar la medida adecuada del tumor, la lesión debe evaluarse en dos dimensiones, tomando la mayor como referencia para la estadificación. Además, resulta fundamental correlacionar el tamaño observado a nivel macroscópico con el hallado en el microscopio. La clasificación tumoral se establece según el tamaño del tumor expresado en milímetros. Si, tras una biopsia previa, no se

encuentra evidencia de tumor, se clasifica como T0 y cuando no es posible determinar con exactitud su tamaño, se señala como Tx. El riesgo de recidiva se incrementa de manera proporcional al crecimiento tumoral ⁽³⁴⁾.

1.6.3.2. Compromiso ganglionar

La afectación de los ganglios axilares es el factor pronóstico más relevante en el cáncer de mama en estadios tempranos (sin metástasis), pues se asocia de manera directa con el riesgo de recurrencia y la supervivencia de las pacientes. Para evaluar con precisión el estado ganglionar axilar, es necesario analizar un número adecuado de ganglios. Además, la cantidad de ganglios comprometidos tiene gran importancia, ya que aquellas pacientes con cuatro o más ganglios positivos presentan un pronóstico menos favorable.

1.6.3.3. Clasificación Histológica de los tipos de cáncer de mama:

El estudio histológico de un carcinoma mamario muestra en qué parte de la mama se ha desarrollado el cáncer, su crecimiento y extensión (carcinomas lobulillares o ductales) y si presenta características invasivas o no. Además, la histología puede identificar ciertos subtipos menos comunes de cáncer de mama ⁽³⁵⁾.

1. Cáncer de mama no invasivo:

Se denomina no invasivo (o *in situ*) cuando el cáncer de mama no invade la membrana basal.

1.1. Tipos de cáncer de mama No Invasivo:

1.1.1. Carcinoma intraductal in situ (CDIS):

Ocurre cuando las células que recubren los conductos mamarios por donde pasa la leche se transforman en células cancerígenas ⁽³⁶⁾, precedido de atipia ductal. Como es *in situ*, no hay invasión de la membrana basal. Dentro del CDIS hay un subtipo caracterizado por necrosis central, llamado comedocarcinoma. Este, a su vez, suele observarse en un CDIS de grado nuclear intermedio o alto. Asimismo, en la mamografía a menudo se pueden observar microcalcificaciones agrupadas, de gran tamaño, gruesas e irregulares, que representen diferentes tipos de patrones histopatológicos.

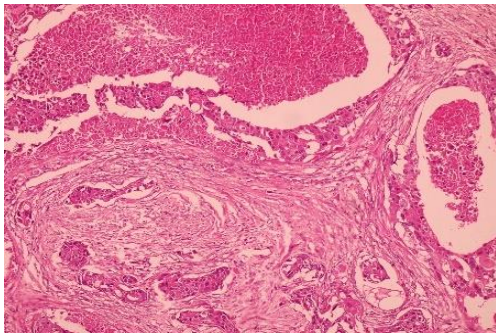


Imagen. Corte histológico de carcinoma *Ductal in situ*.

Coloración H&E, 40X.

Fuente: Láminas histológicas del servicio de patología del hospital Santa Rosa.

1.1.1.1. Patrones Histopatológicos:

A. Patrón Cribiforme: Microscópicamente, las células presentan estructuras cribiformes de diversos tamaños y formas, mostrando solo una leve atipia nuclear.

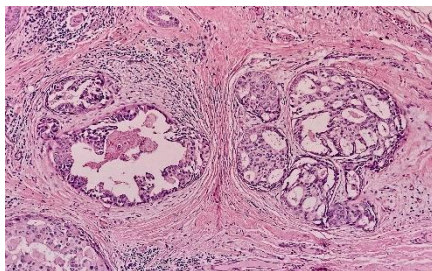


Imagen: Corte histológico de carcinoma Ductal de patrón cribiforme.

Coloración H&E

Fuente: Láminas histológicas del servicio de patología del hospital Santa Rosa.

B. Patrón papilar: Las papilas frecuentemente contienen células tumorales en forma de maza, que van a formar micropapilas y tienen una apariencia uniforme ⁽³⁷⁾. Los

carcinomas papilares suelen mostrar resultados positivos para los receptores de estrógeno y progesterona, además de presentar un índice de crecimiento bajo.

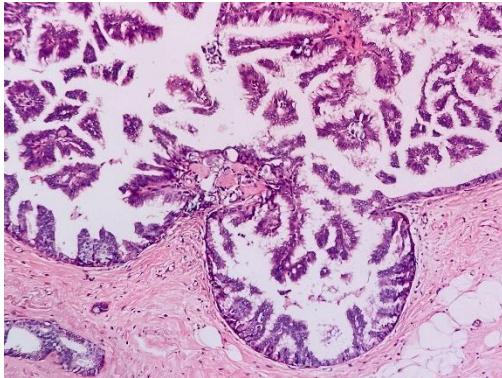


Imagen: Corte histológico de carcinoma Ductal *in situ* de patrón papilar.

Coloración H&E.

Fuente: Láminas histológicas del servicio de patología del hospital Santa Rosa.

C. Patrón sólido: Las células presentan una estructura uniforme y se distinguen por formar nidos unidos, organizados en grupos de células o trabéculas, las cuales están separadas por una delgada porción de estroma que contiene finos vasos sanguíneos.

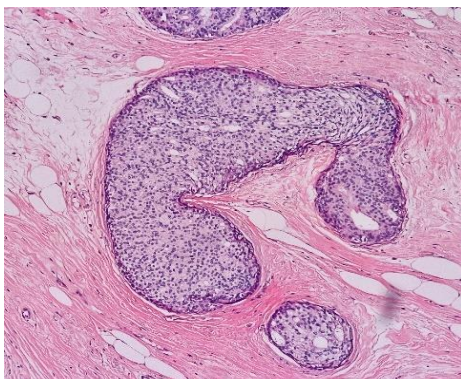


Imagen: Corte histológico de carcinoma Ductal *in situ* de patrón sólido.

Coloración H&E

Fuente: Láminas histológicas del servicio de patología del hospital Santa Rosa.

1.1.2. Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)

Se trata de una condición poco común, caracterizada por la presencia de células anormales en el recubrimiento del lobulillo de la glándula mamaria que no invade la membrana basal ⁽³⁸⁾. En la microscopia se observa una población monomórfica

de células uniformes, poco cohesivas y espaciadas, debido a la ausencia de la expresión de la proteína E-cadherina. Además, las células presentan un tamaño ligeramente mayor de lo habitual. Su localización es bilateral y con frecuencia, multifocal, lo que produce un mayor riesgo de cáncer en ambas mamas ⁽³⁹⁾.

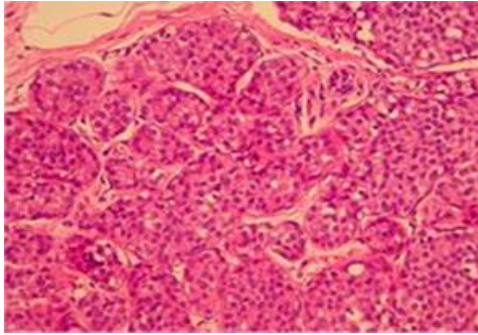


Imagen: Corte histológico de carcinoma lobulillar *in situ*.

Coloración H&E

1.1.2.1. Otros tipos de cáncer de mama

A. Enfermedad de Paget:

La enfermedad de Paget es un tipo de cáncer de mama poco frecuente que comienza en los conductos galactóforos, por donde pasa la leche y se propaga hacia la piel del pezón y la areola ⁽⁴⁰⁾.

En la mayoría de los casos, quienes reciben este diagnóstico presentan uno o dos tumores en la misma mama, los cuales pueden corresponder a carcinomas ductales *in situ* o a cáncer de mama invasivo ⁽³⁶⁾. En su mayoría, se manifiesta como una alteración eccematosa o eritematosa en la piel areolar del pezón acompañada de picazón y ulceración ⁽⁴¹⁾. Las células de Paget, son células epiteliales glandulares malignas, de forma redonda u ovalada, con citoplasma abundante y claro, que presentan un núcleo pleomórfico e hiper cromático ⁽⁴²⁾.

2. Cáncer de mama Invasivo:

Se denomina invasivo (o infiltrante) cuando la lesión, a diferencia del carcinoma *in situ*, invade el tejido mamario circundante. Este se caracteriza por presentar una masa

mamaria mal definida, firme y palpable. Asimismo, cuando ocurre una infiltración de la región central de la mama, puede presentarse una retracción del pezón. Cuando hay una invasión de los ligamentos suspensorios de Cooper, se puede observar una retracción de la piel suprayacente. Si se obstruyen los vasos linfáticos dérmicos, puede aparecer linfedema y un engrosamiento cutáneo alrededor de los folículos pilosos, lo que confiere un aspecto de “piel de naranja”.

2.1. Tipos de cáncer de mama Invasivo:

2.1.1. Carcinoma ductal infiltrante, tipo NOS (IDC):

El carcinoma mamario invasivo de tipo no específico (NST), también denominado carcinoma ductal invasivo, es el cáncer de mama más frecuente. Este tipo de cáncer surge de la unidad lobulillar del conducto terminal, que transporta la leche hacia el pezón y desde allí, se diseminan a otras áreas del seno. Además, puede extenderse mediante los ganglios linfáticos o por el flujo sanguíneo a otras zonas del organismo (43).

En la revisión anatomopatológica macroscópica, se observa una masa mamaria unilateral, firme y palpable, con un contorno irregular, de color blanco grisáceo, de aspecto nodular, arenoso y pétreo, dura a la palpación y estriada. Se ubica, con mayor frecuencia, en el cuadrante superior externo de la mama, pudiendo causar “piel de naranja” o retracción del pezón.

Microscópicamente, se observan células tumorales glandulares dispersas en cordones, racimos y trabéculas, similares a conductos que invaden el estroma. Los núcleos pueden ser regulares, uniformes o muy pleomórficos, con prominencia y menudo, múltiples nucléolos. Asimismo, puede observarse fibrosis del tejido circundante (44).

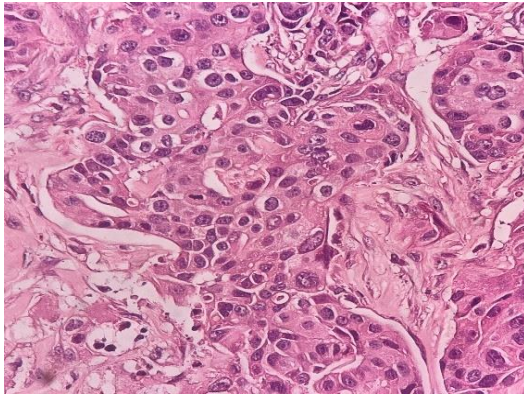


Imagen: Corte histológico de carcinoma ductal infiltrante con grado nuclear alto.

Coloración H&E.

Fuente: Láminas histológicas del servicio de patología del hospital Santa Rosa.

2.1.2. Carcinoma lobulillar infiltrante (ILC):

El carcinoma lobulillar infiltrante representa el segundo tipo más frecuente de cáncer de mama en etapa invasiva. Las células malignas se desarrollan en el epitelio de los lobulillos mamarios, responsables de la producción de leche y se extienden a los tejidos mamarios adyacentes, así como a otras áreas del cuerpo ⁽⁴³⁾. Asimismo, está asociado a una baja expresión de E-cadherina.

Por lo general, se detecta en una fase más avanzada y es más común que se presente de forma bilateral, multifocal o multicéntrica, siendo agresivo y con un elevado porcentaje de sospecha de metástasis ⁽⁴⁵⁾.

Macroscópicamente, se observa como un nódulo irregular y mal definido, de color blanco grisáceo ⁽⁴⁶⁾.

Microscópicamente, se observa una proliferación de células cancerosas pequeñas, con núcleos redondeados u ovalados, dispuestas en filas, hileras y como células sueltas que invaden el estroma, presentando escaso citoplasma. En algunas zonas, las células adquieren una disposición en forma de “tiro al blanco” o de anillo de sello, lo cual se asocia con un peor pronóstico ^(47,48).

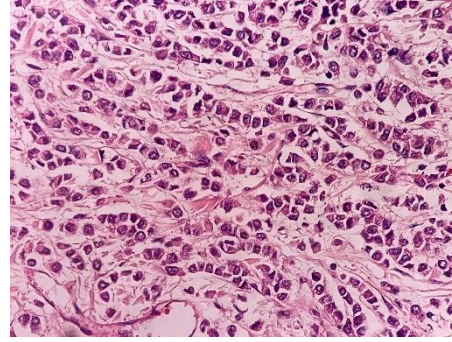
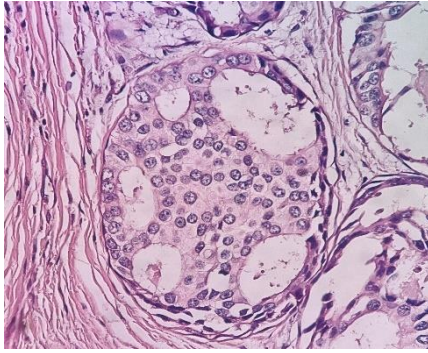


Imagen: Corte histológico de carcinoma lobulillar infiltrante en hileras.

Coloración H&E

Fuente: Láminas histológicas del servicio de Patología del hospital Santa Rosa.

2.2.Otros tipos de cáncer de mama

A. Carcinoma Medular:

El carcinoma medular de mama es un tipo de cáncer que invade los conductos galactóforos del seno. Este tipo de cáncer se distingue por tener un borde claramente definido entre el tumor y el tejido mamario que lo rodea ⁽⁴⁹⁾. Son masas suaves y carnosas que normalmente crecen de manera paulatina y no se propagan fuera del seno. Es una neoplasia que suele tener un buen pronóstico. Se define como un carcinoma bien delimitado por células que no se asemejan mucho al tejido normal, con escaso estroma y un notable infiltrado linfoide.

Macroscópicamente, la zona de corte presenta un aspecto lobulado o nodular; la fibrosis periférica indica un aspecto encapsulado. Tiene una coloración café grisácea y tanto el sangrado como la necrosis del tejido son sucesos poco frecuentes.

B. Carcinoma Mucinoso:

El carcinoma mucinoso, también denominado carcinoma coloide, es un tipo de cáncer mamario caracterizado por la presencia de una abundante cantidad de mucina

extracelular, lo que permite su observación macroscópica tanto en las periferias como en las células malignas.

Las mujeres diagnosticadas con carcinoma mucinoso generalmente presentan un pronóstico más favorable en comparación con aquellas que padecen otros tipos comunes de carcinoma invasivo ⁽⁵⁰⁾.

Macroscópicamente, estas lesiones suelen presentar un aspecto gelatinoso, suave y tienden a estar claramente definidas ⁽⁵¹⁾.

C. Carcinoma Tubular:

El carcinoma tubular es un tipo poco frecuente de cáncer, este representa una clase específica de cáncer invasivo de mama y se distingue por la presencia de estructuras tubulares o glandulares bien definidas, ovoides, anguladas y dilatadas que penetran en el tejido estromal. Las mujeres diagnosticadas con carcinoma tubular presentan un buen pronóstico ⁽⁵¹⁾.

D. Carcinoma Micropapilar:

El carcinoma micropapilar invasivo es un tipo de cáncer notablemente agresivo. Se caracteriza por presentar nidos firmes con formas tubulares y con menor frecuencia, estructuras micropapilares que muestran un artefacto en las cercanías de los nidos y tiende a diseminarse a los ganglios linfáticos, incluso si su tamaño es reducido ⁽⁵⁰⁾.

E. Carcinoma Metaplásico

El carcinoma metaplásico se presenta como un tumor claramente delimitado, formado por distintas combinaciones de adenocarcinoma ductal de bajo grado, tejido mesenquimatoso como los sarcomas y otros tipos de células epiteliales.

F. Carcinoma quístico adenoide

Este tipo de tumor suele tener un buen pronóstico, incluso cuando es de gran tamaño.

Se trata de tumores de bajo grado que rara vez producen metástasis ⁽⁵¹⁾.

G. Carcinoma Apocrino

Es un tipo de cáncer que se distingue principalmente por la presencia de células con citoplasma eosinófilo abundante, similar al de las células metaplásicas. Estas células exhiben núcleos grandes y variables, en los que destaca un nucléolo también eosinófilo. Es común observar vacuolas y un citoplasma de tonalidad más clara en este tipo de carcinoma ⁽⁵⁰⁾.

H. Cáncer de mama inflamatorio

El cáncer de mama inflamatorio es una enfermedad poco frecuente, de evolución rápida y agresiva, en la que las células cancerígenas obstruyen los conductos linfáticos de la piel del seno. Este tipo de cáncer se denomina “inflamatorio” porque, con frecuencia, el seno presenta inflamación, enrojecimiento o se encuentra hinchado. Asimismo, puede observarse retracción del pezón y cambios en la piel del seno, como aspecto el aspecto de “piel de naranja”. Esta condición se categoriza como localmente avanzada, lo que indica que ha invadido tejidos desde su sitio de origen hacia estructuras adyacentes, como los ganglios linfáticos.

Este tipo de cáncer se desarrolla y se disemina con mayor rapidez que otros tipos de cáncer de seno ^(36, 52).

1.6.4. Etapas de la enfermedad

1.6.4.1. Cáncer de mama en etapa temprano

El tumor no se ha extendido más allá de la glándula mamaria ni ha alcanzado los ganglios linfáticos axilares, permaneciendo dentro de los conductos mamarios. Generalmente, este tipo de cáncer responden bien a la extirpación quirúrgica, siendo la cirugía la intervención principal para eliminar el tumor. En muchos casos, los pacientes también reciben terapia sistémica neoadyuvante antes de someterse a la cirugía.

1.6.4.2. Cáncer de mama localmente avanzado

El cáncer de mama se clasifica como etapa localmente avanzada cuando se extiende desde el seno hacia los tejidos cercanos o los nódulos linfáticos. En la mayoría de los casos, el enfoque inicial de esta condición implica terapias sistémicas. Dependiendo del grado de diseminación, los tumores localmente avanzados pueden ser operables de inmediato o requerir tratamiento previo para reducir su tamaño antes de la cirugía.

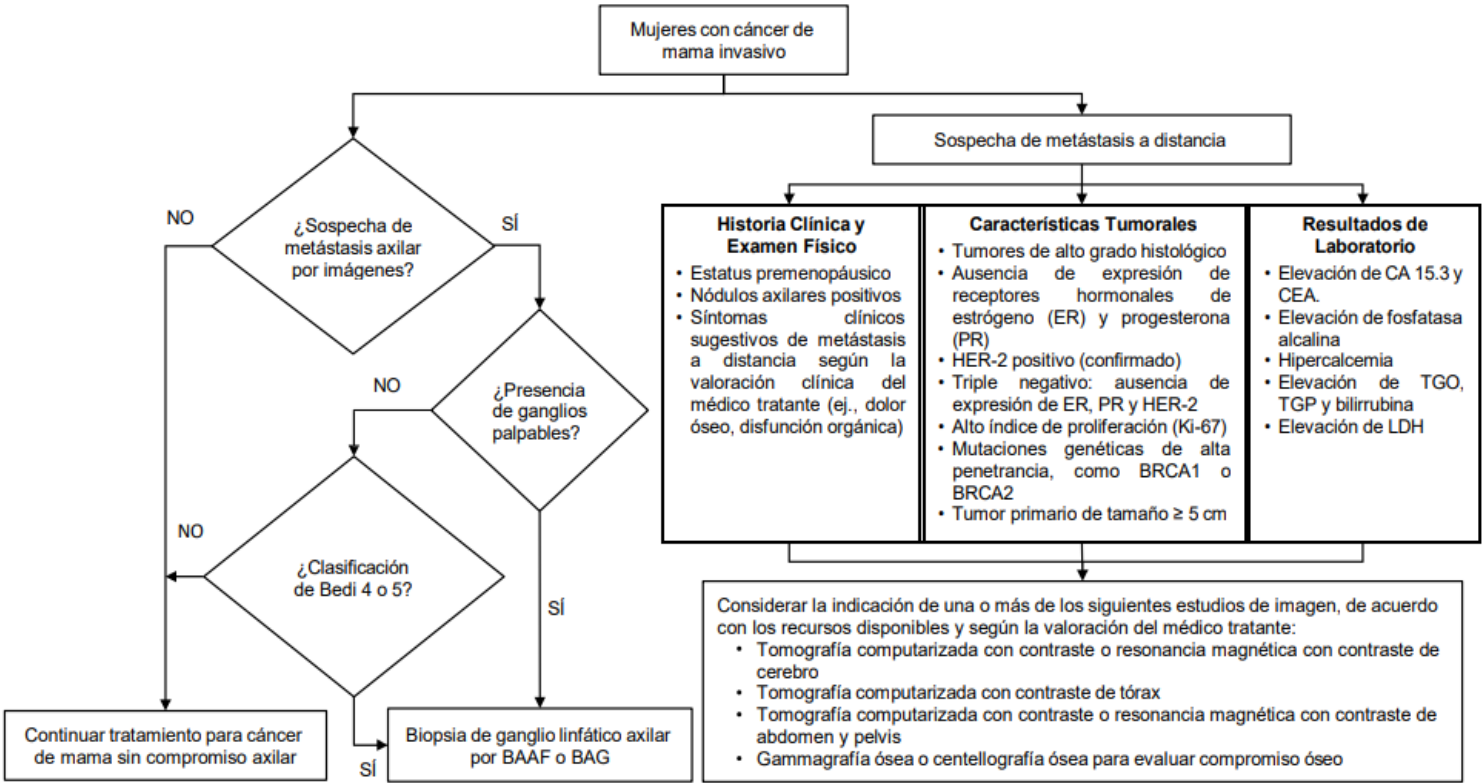
1.6.4.3. Cáncer de mama metastásico

Se considera metastásico cuando se ha propagado a distintas áreas del organismo, como los pulmones, el hígado o los huesos. Esta condición también se conoce como cáncer en etapa IV.

- Las macrometástasis se definen como aquellas con un tamaño $>2\text{mm}$ y se clasifican como pN1.
- La micrometástasis tienen un tamaño $>0.2\text{mm}$, pero no se exceden los 2 mm y/o están formadas por más de 200 células, correspondiendo a la categoría pN1mi.

- Las submicrometástasis o células tumorales aisladas (ITC) miden hasta 0.2 mm o contienen un máximo de 200 células; suelen identificarse mediante inmunohistoquímica y se registran como pN0(i+).

Flujograma: Evaluación de metástasis en cáncer de mama invasivo



Fuente: Instituto Nacional de Salud. Año 2024.

1.6.4.4. Cáncer de mama avanzado

Se describe el cáncer de mama en etapa localmente avanzado no operable de manera similar al cáncer de mama metastásico ⁽³⁵⁾.

1.6.5. Grado Histológico

Describe qué tan diferenciadas o maduras se encuentran las células cancerosas ⁽³⁶⁾, siendo este un factor determinante para evaluar el pronóstico del paciente, ya que se ha demostrado que su valor predictivo se relaciona con la supervivencia. El método más

utilizado para establecer el grado de los tumores mamarios es la gradación de Nottingham (también denominada modificación de Elston-Ellis, basado en la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson) para cáncer de mama. Este sistema asigna un grado a los tumores mamarios analizando las siguientes características microscópicas del tejido tumoral: Grado nuclear, índice mitótico y formación de túbulos.

- Grado nuclear: Se asigna una puntuación de 1 a 3 según la apariencia del núcleo de las células tumorales en relación con las células sanas. En el grado nuclear 1, los núcleos muestran mayor similitud con los de las células normales, mientras que en el grado nuclear 3 presentan un aspecto diferente a las células normales.
- Índice mitótico: Evalúa la velocidad de multiplicación o división de las células cancerosas mediante una escala del 1 al 3, donde 1 indica el crecimiento más lento y 3 corresponde al más rápido. Se obtiene en un área del tumor, usualmente en la periferia, contando el número de células mitóticas en 10 campos del microscopio de alta resolución.
 - ✓ 1 punto: 0-9 células mitóticas
 - ✓ 2 puntos: 10-19 células mitóticas
 - ✓ 3 puntos: > 20 células mitóticas
- Formación de túbulos: Este puntaje indica que proporción de células cancerosas se organiza en estructuras tubulares.
 - ✓ Una puntuación de 1 indica que más del 75% de células presentan formación tubular.
 - ✓ Un puntaje de 2 corresponde entre el 10% y el 75% de las células muestran formación tubular
 - ✓ Una puntuación de 3 señala que menos del 10% de las células presentan dicha formación.

Los tres valores (grado nuclear, índice mitótico y formación de túbulos) se suman para obtener un puntaje total que va de 3 (1+1+1) hasta 9 (3+3+3). Este resultado permite determinar el resultado histológico del tumor según la siguiente clasificación ⁽⁵³⁾.

Los grados histológicos se dividen en:

- Grado I (Bien diferenciado o de baja calidad), cuya puntuación es de 3, 4 o 5 puntos. Las células tienen un crecimiento más lento, sin necrosis central, con una apariencia similar al tejido mamario normal y presentan una tasa de supervivencia a 5 años del 86%.
- Grado II (Moderadamente diferenciado o intermedio), cuya puntuación es de 6 o 7 puntos. Las células muestran una apariencia distinta al de las células sanas. La rapidez de desarrollo de las células y su apariencia se relacionan con un valor que se encuentra entre los grados 1 y 3 y la sobrevida a los 5 años es del 70%.
- Grado III (Pobrementemente diferenciado o de alto grado), cuya puntuación es de 8 o 9 puntos. Las células neoplásicas se distinguen notablemente de las células normales y es probable que se desarrollen y se propaguen con mayor rapidez y la sobrevida a los 5 años es de 57% ^(34, 54, 55, 56).

1.6.6. Estadificación del cáncer de mama

El sistema de estadificación TNM (tamaño del tumor (T), ganglios linfáticos regionales (N), metástasis a distancia (M) se lleva a cabo en base a la propuesta establecida por el *American Joint Committee for Cancer* (AJCC). De acuerdo con la extensión del tumor, los distintos tipos y subtipos de cáncer de mama se clasifican en estadios que van del 0 al 4, los cuales reflejan la etapa evolutiva de la enfermedad. La confirmación del estadio se

realiza después de la cirugía, una vez que el tumor ha sido extirpado y se analizan los ganglios axilares.

T (tumor): Tamaño del tumor primario en la mama

- T0: No se detecta cáncer de mama luego de realizar las pruebas correspondientes.
- Tis: Tumores que no se han extendido al tejido sano de la mama, carcinoma *in situ* o cánceres no invasivos.
- T1: Tumor ≤ 2 cm.
- T2: Tumor que mide entre 2 y 5 cm.
- T3: Tumor > 5 cm.
- T4: El tumor invade la piel de la mama, produciendo ulceraciones o nódulos y/o compromete la pared torácica, pudiendo afectar músculos o costillas en la zona inferior de la mama; también incluye el carcinoma inflamatorio. Es independiente del tamaño del tumor de la mama.

N (node, ganglio): Según el nivel de compromiso de los ganglios linfáticos cercanos a la mama, se asignan distintos valores que varían de acuerdo con la cantidad y la ubicación de los ganglios afectados por el tumor.

- N0: No hay diseminación del cáncer de mama hacia los ganglios linfáticos cercanos.
- N1: El tumor se ha extendido entre 1 y 3 ganglios linfáticos de la axila y/o ganglios linfáticos localizados cerca del esternón (cadena mamaria interna), identificados a través de la biopsia del ganglio centinela.
- N2: El cáncer de mama se ha diseminado entre 4 y 9 ganglios linfáticos axilares o ganglios linfáticos situados cerca del esternón (cadena mamaria interna), los

cuales pueden ser evidenciados mediante exploración clínica o pruebas radiológicas.

- N3: Se observa afectación de 10 o más ganglios linfáticos axilares, o bien de ganglios ubicados debajo o encima de la clavícula (infraclaviculares o supraclaviculares), o de ganglios linfáticos afectados en la axila y cerca del esternón (cadena mamaria interna), detectados ya sea por biopsia del ganglio centinela, examen físico o pruebas radiológicas.

M (Metástasis): Propagación del cáncer hacia órganos o tejidos lejanos, más allá de la mama y de los ganglios linfáticos cercanos (metástasis a distancia).

- M0: No se encuentran indicios de metástasis en órganos o tejidos distantes de la mama.
- M1: Se identifican metástasis a distancia a través de la exploración física o pruebas radiológicas y en algunos casos, se confirma mediante una biopsia.

Un estadio 0 o I se refiere a un cáncer de mama en fases muy tempranas. En el estadio 0, el tumor permanece localizado y no invade tejidos cercanos (carcinoma *in situ*), mientras que en el estadio I ya hay un inicio de invasión. En cambio, el estadio IV indica una enfermedad avanzada, en la que el cáncer ha producido metástasis a otras partes del cuerpo ^(57, 58).

1.6.7. Estadio clínico

A. Estadio 0 o carcinoma in situ

Las células malignas están dentro de los lobulillos o ductos y no tienen la capacidad de infiltrar tejidos vecinos. Se puede presentar como carcinoma ductal *in situ*, carcinoma lobulillar *in situ* y como enfermedad de Paget (células malignas en el pezón).

○ Estadio I

- Estadio I A:
El tumor mide menos de 2 cm y no se ha diseminado a los ganglios de la axila.
- Estadio I B.
El tumor mide menos de 2 cm y no presenta tumor en la mama, pero existe un pequeño ganglio linfático palpable o comprometido en la axila
- Estadio II
- Estadio II A
El tumor mide de 2 a 5 cm, sin diseminación ganglionar axilar.
- Estadio II B
El tumor mide 2 cm o más, pero menos de 5 cm y se palpan ganglios axilares o ya se tiene confirmación por biopsia del compromiso de los ganglios axilares.
El tumor mide 5 cm, pero no ha afectado a ganglios linfáticos axilares
- Estadio III o localmente avanzado. Se divide en:
- Estadio III A
El tumor no se palpa o mide menos de 5 cm y están comprometidos ganglios linfáticos axilares de forma palpable o los ganglios situados cerca del esternón.
El tumor mide más de 5 cm y están comprometidos ganglios linfáticos axilares o a los ganglios ubicados cerca del esternón.
- Estadio III B
El tumor puede medir de cualquier tamaño, pero ha comprometido la piel o la pared torácica, produciendo inflamación, úlceras o heridas en la piel. El cáncer se ha diseminado a ganglios linfáticos axilares o ganglios linfáticos del esternón.
- Estadio III C

- El tumor se ha diseminado a la piel y/o la pared torácica, ha producido inflamación o úlceras en la piel, comprometiendo a más de 10 ganglios axilares, cerca del esternón y de la zona por encima o debajo de la clavícula.
 - Estadío IV (Metástasis)
- El cáncer de mama se diseminó a otras partes del cuerpo ⁽⁵⁹⁾.

2.2.12. TIL's (Linfocitos de infiltración tumoral)

Los linfocitos de infiltración tumoral (Til's) son linfocitos que se encuentran en la zona donde crece el carcinoma invasivo y se clasifican en:

Til's estromales: Ubicados en el estroma peritumoral. Son considerados el parámetro estándar, ya que se relacionan con una mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante como al adyuvante.

Til's intratumorales: Ubicados dentro de los nidos tumorales, en contacto directo con las células cancerosas, son considerados los más representativos de la respuesta inmune ⁽⁶⁰⁾.

Recientemente, los Til's (linfocitos estromales intratumorales) han sido considerados como posibles marcadores de la respuesta inmune adaptativa del organismo. Niveles elevados de til's se asocian a un pronóstico favorable en ciertos tipos tumorales, como el triple negativo y Her-2 positivo ⁽⁶¹⁾.

2.2.12.1. Enfoque estandarizado para la evolución de Til's en cáncer de mama

Incluye: Selección del área tumoral, distinción del estroma con nidos tumorales, cuantificación microscópica, tipo de infiltrado inflamatorio y cálculo del porcentaje de Til's estromales, que puede variar de 0 a 90%.

La clasificación se considera en rangos de 10. En primer lugar, se considera rango 0 cuando es el porcentaje de 0 – 1%, puntaje 10 cuando es 2 – 10% y rango 20 cuando es de 11 – 20%, para realizar la cuantificación de los puntajes ⁽⁶²⁾.

2.2.12.2. Til's y cáncer de mama

Los carcinomas triples negativo suelen presentar una mayor cantidad de Til's, lo que se asocia con una mejor supervivencia. Niveles altos de Til's predicen una buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y un pronóstico favorable. En cambio, cuando los Til's son bajos o no hay respuesta completa, pueden considerarse inmunoterapias u otros enfoques que estimulen el sistema inmune.

2.2.12.3. Relevancia clínica de los TIL'S y validación clínica

En el cáncer de mama triple negativo, los Til's funcionan como marcadores predictivos de la eficacia de las antraciclinas y se asocian con una mejor supervivencia.

En el caso del subtipo Her-2 positivo, la presencia de Til's también se relaciona con un mejor pronóstico en pacientes que reciben tratamiento con trastuzumab o lapatinib.

En los tumores de tipo luminal, aún no se ha determinado una relación clara entre la presencia de Til's y el pronóstico de la enfermedad ⁽⁶³⁾.

2.2.13. Inmunohistoquímica en cáncer de mama

2.2.13.1. Inmunohistoquímica:

Es un método que une los campos de la inmunología con el estudio de los tejidos.

En el campo de la histología, la inmunohistoquímica se utiliza para detectar ciertas proteínas, lo que ayuda a clasificar y diagnosticar tumores con exactitud. Esta técnica complementa la metodología de Hematoxilina y Eosina (H&E) y las tinciones especiales, que suelen mostrar la estructura (morfología) del tejido ⁽⁶⁴⁾.

Este método histopatológico utiliza anticuerpos que se adhieren de manera específica a una sustancia específica mediante un anticuerpo primario. Este anticuerpo primario puede estar directamente unido a una enzima o, bien, la enzima puede estar acoplada a un anticuerpo secundario que se adhiere al anticuerpo primario, realizando una reacción antígeno (Ag) – anticuerpo (Ac) ⁽⁶⁵⁾.

La técnica inmunohistoquímica o IHQ es útil para determinar la presencia o no del panel básico de receptores de estrógeno, progesterona y si hay expresión positiva de Her-2 y ki67. Para ello, se realiza mediante una coloración especial en secciones de tejido mamario cancerígeno fresco o congelado, extraído durante una biopsia. Asimismo, se utiliza para determinar si las células cancerígenas presentan Receptor de Estrógeno (RE), Receptor de Progesterona (RP), Receptor 2 del crecimiento epidérmico humano (HER-2) e índice de proliferación (ki67).

En la Anatomía Patológica, es un método fundamental, de vital importancia para determinar el diagnóstico, la evaluación del pronóstico y elección del tratamiento más apropiada para cada paciente.

Su detección se llevará a cabo a través de dos métodos, que son: Método Directo e Indirecto ⁽⁶⁶⁾.

2.2.13.2. Métodos Inmunohistoquímicos:

I. Método Directo:

El antígeno será detectado por el anticuerpo primario que tiene mayor afinidad por él. Este método es muy rápido, pero tiene baja sensibilidad por lo que su problema principal, es que requiere que se etiqueten tantos anticuerpos como antígenos se deseen identificar.

II. Método Indirecto:

Se utiliza un anticuerpo secundario que se adhiere al anticuerpo primario. La ventaja del método indirecto es que solo es necesario identificar un anticuerpo.

Un solo anticuerpo secundario tiene la capacidad de unirse a múltiples anticuerpos primarios. Además, este método presenta una mayor sensibilidad que el anterior. Su principal desventaja es que pequeñas cantidades de antígeno pueden no ser identificadas.

A. Receptores Hormonales

Son proteínas en la membrana que regulan la transcripción celular. En la glándula mamaria están presentes receptores clave, como los Receptores de Estrógenos (RE) y Receptores de progesterona (RP). Estos receptores son responsables de procesos de replicación que, en situaciones normales, aseguran el equilibrio celular, mientras que, en procesos tumorales, permiten que células con alta expresión se reproduzcan rápidamente, lo que contribuye un crecimiento acelerado del tumor ⁽⁶⁷⁾.

Los marcadores inmunohistoquímicos que se emplean habitualmente para la tipificación del cáncer de mama son los siguientes: Receptor de estrógeno, Receptor de progesterona, Her-2/neu y Ki67. De acuerdo con la manifestación de estos marcadores, se pueden distinguir cuatro categorías de cáncer de mama, cada una con su propio tratamiento y pronóstico ⁽¹⁶⁾.

a. Receptor de Estrógeno (RE):

Las células cancerosas expresan receptores de estrógeno (hormonas sexuales femeninas), siendo uno de los marcadores pronósticos más importantes en el cáncer de mama y un

anticuerpo de marcación nuclear. El cáncer de mama que presenta un resultado positivo para Receptores de estrógeno (RE+) ocurre cuando los niveles elevados de estrógeno en las células cancerosas de la mama favorecen el crecimiento y la diseminación del tumor.

La presencia de este receptor de estrógeno indica un mejor pronóstico y sugiere una respuesta favorable a la terapia hormonal ^(36, 68, 69).

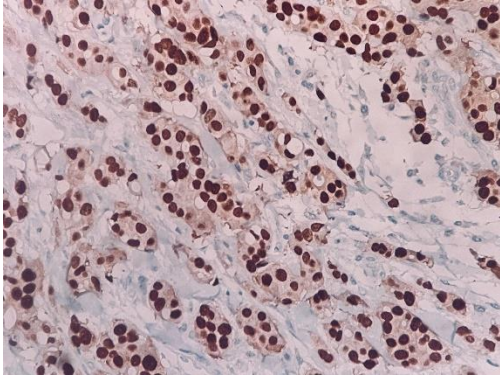


Imagen: Receptor de estrógeno positivo en el 100% de los núcleos.

Tinción inmunohistoquímica

Fuente: Láminas de inmunohistoquímicas del servicio de patología del hospital Santa Rosa.

b. Receptor de Progesterona (RP):

El receptor de progesterona es un anticuerpo nuclear. En el cáncer de mama, este receptor es una proteína que indica que las células malignas pueden reaccionar a la progesterona, una hormona presente en la mujer. Esto es relevante para el tratamiento, puesto que los cánceres de mama que son receptores de progesterona positivo (RP+) pueden responder a la terapia hormonal, cuyo objetivo es impedir la acción de la progesterona en las células malignas ⁽⁵⁵⁾.

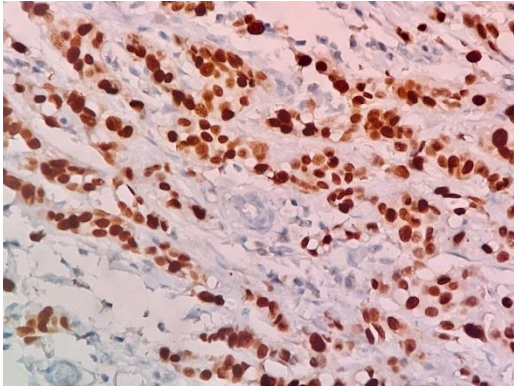


Imagen: Receptor de progesterona positiva en el 100% de los núcleos.

Tinción Inmunohistoquímica

Fuente: Láminas de inmunohistoquímica del servicio de Patología del hospital Santa Rosa.

c. Receptor 2 del crecimiento epidérmico humano (Her-2):

El Her-2 es un receptor presente en el cáncer de mama, ya que determina si un tumor presenta un alto nivel de proteínas receptoras Her-2 en la membrana de las células malignas, lo que promueve el crecimiento. Si el estado de los receptores hormonales y Her-2 están presente en un tumor, son factores cruciales para determinar qué tratamiento funcionará mejor ^(25, 36).

El consenso internacional para la puntuación de Her-2 en cáncer de mama se basa principalmente, en las guías emitidas por la ASCO/CAP (American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists), las cuales establecen criterios estandarizados para la interpretación tanto de la inmunohistoquímica (IHQ) como de las pruebas de hibridación in situ (ISH / FISH) ⁽⁷⁰⁾.

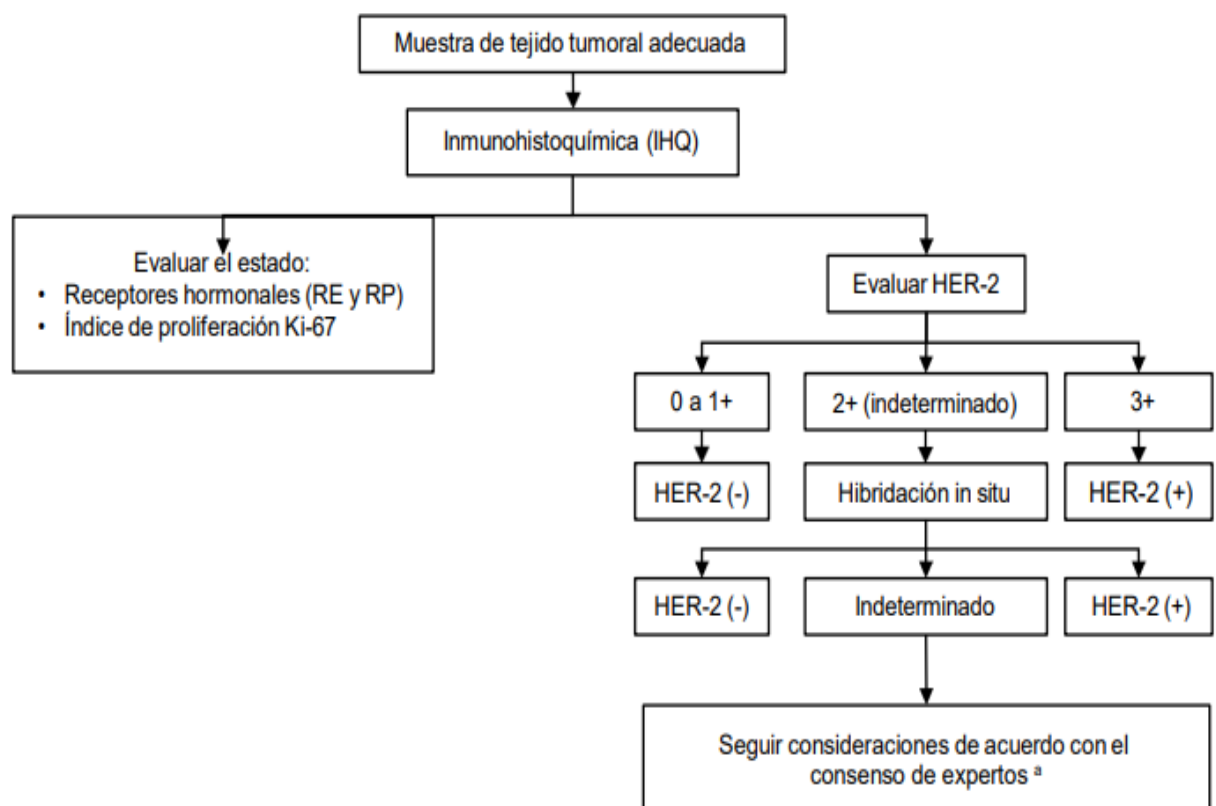
Escala de puntuación IHQ de Her-2:

Otorga una puntuación que varía de 0 a 3+

- **Negativo:**

- Puntuación 0: No se observa tinción de membrana en células tumorales, estos cánceres no responden a tratamiento con medicamentos.
- Puntuación 1+: Tinción incompleta o débilmente positiva de membrana
- **Equívoco o ambiguo:**
 - Puntuación 2+: Se observa tinción de membrana débil a moderadamente positiva; por lo cual se debe realizar el análisis mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) para confirmar si es Her-2 positivo o negativo.
- **Positivo:**
 - Puntuación 3+: El tumor muestra una tinción de membrana fuertemente positiva (66, 71).

Flujograma: Tipificación molecular de la biopsia en cáncer de mama invasivo



Fuente: Instituto Nacional de Salud. Año 2024.

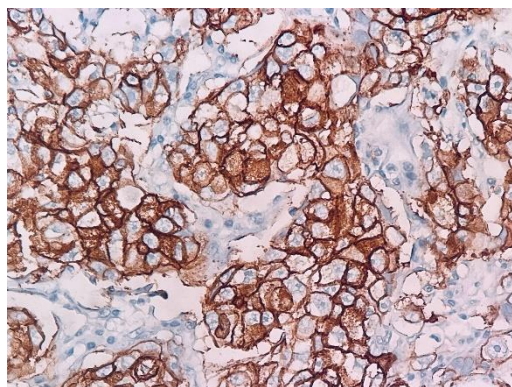


Imagen: Her-2 positivo, score 3 en la membrana de las células.

Tinción inmunohistoquímica

Fuente: Láminas de inmunohistoquímica del servicio de patológica del hospital Santa Rosa.

d. Ki67:

Es un anticuerpo monoclonal que identifica un antígeno ubicado en el núcleo celular, presente durante las fases de proliferación del ciclo celular y que no reconoce células que se encuentran en la fase de reposo. No obstante, la multiplicación de células ha desempeñado un papel constante en la categorización de tumores, por lo que forma parte de los factores predictivos y pronósticos. Asimismo, se utiliza como marcador y se considera dentro del grado histológico del tumor al evaluar la mitosis presente en el tejido tumoral.

El ki67 sirve para evaluar cuán rápido se multiplican las células tumorales, empleando un método de inmunohistoquímica. Niveles altos de ki67 indican una respuesta más favorable al tratamiento con quimioterapia. Un mayor porcentaje de células positivas se relaciona con un grado más elevado y con un comportamiento más agresivo ⁽⁶⁷⁾.

Interpretación según las guías internacionales, como las de ASCO/CAP (American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists) o St. Gallen.

✓ Bajo: <10 – 15%

✓ Intermedio: 15 – 30%

✓ Alto: > 30% ⁽⁷²⁾.

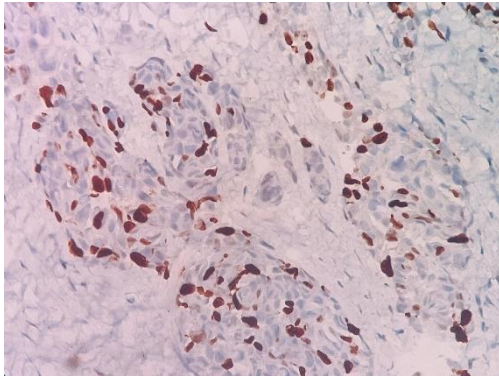


Imagen: Ki67 positivo con Índice proliferativo del 30%.

Tinción inmunohistoquímica

Fuente: Láminas de inmunohistoquímica del servicio de patología del hospital Santa Rosa.

e. E – Cadherina

La prueba de E-cadherina puede ser utilizada para identificar si el cáncer es de tipo ductal o lobulillar.

B. Fenotipos moleculares del cáncer de mama

Según el consenso de St. Gallen y utilizando técnicas de tinción inmunohistoquímica, los subtipos luminales se dividen en cuatro categorías: (Luminal A, Luminal B, Her-2 y triple negativo) ⁽⁷³⁾.

- i. Luminal A: Se caracteriza por presentar receptores positivos para estrógeno y/o progesterona (RE+/ RP+), no expresa HER-2 y presenta un índice de Ki67 < 14%). Tiene un pronóstico favorable y suele responder adecuadamente al tratamiento hormonal.
- ii. Luminal B: Presenta receptores positivos para estrógeno, mientras que el receptor de progesterona puede estar presente o no y no expresa Her-2 (RE+ /RP+/- y HER-2-). El cáncer de mama Luminal B, tiene un peor pronóstico, ya que suele ser más agresivos y crece con mayor rapidez, lo que conlleva un mayor riesgo de recidiva

en comparación con el Luminal A. En ambos, el Ki67 es $\geq 30\%$. Este tipo se asocia con un alto riesgo de proliferación celular y muestra una buena respuesta al tratamiento con quimioterapia ⁽⁷⁴⁾.

- iii. Her-2 +: No presenta receptores positivos para estrógeno ni para progesterona; sin embargo, posee receptores positivos para Her-2 (RE-/ RP-/ Her-2+). Su pronóstico es moderado y presenta una respuesta positiva a la inmunoterapia, mientras que la respuesta a la quimioterapia suele ser baja.
- iv. Basal Like o Triple Negativo: No posee ninguno de los tres receptores: estrógeno, progesterona, ni Her-2 (RE-/ RP-/ HER-2-) y suele responder positivamente a la quimioterapia; sin embargo, presenta una alta tasa de recaídas.

Cada uno de estos subtipos se asocia con una incidencia específica, un pronóstico clínico determinado y ciertos órganos afectados a los que tiende a hacer metástasis ^(75, 76).

C. Score de Allred

El puntaje total de Allred es una técnica utilizada para medir el porcentaje de células que expresan receptores hormonales (receptores de estrógeno y progesterona), considerando tanto la intensidad de la tinción como el número de células positivas. Para su cálculo, se suman la puntuación de proporción y la puntuación de intensidad, obteniéndose así un valor final que puede variar de 0 a 8 puntos ^(77, 78).

Células positivas = 0, puntuación de proporción = 0

Células positivas = <1, puntuación de proporción = 1

Células positivas = 1 a 10, puntuación de proporción = 2

Células positivas = 11 a 33, puntuación de proporción = 3

Células positivas = 34 a 66, puntuación de proporción = 4

Células positivas = 67 o más, puntuación de proporción = 5

Intensidad = Ninguna, puntuación de intensidad = 0

Intensidad = Débil, puntuación de intensidad = 1

Intensidad = Intermedia/ Moderada, puntuación de intensidad = 2

Intensidad = Fuerte, puntuación de intensidad = 3

0 – 2: Negativo

3 – 8: Positivo

2.2.14. Tratamiento

La terapia para el cáncer de mama depende del tipo específico del tumor y del grado de diseminación desde la mama hacia los nódulos linfáticos (estadio II o III) o hacia otros órganos (estadio IV).

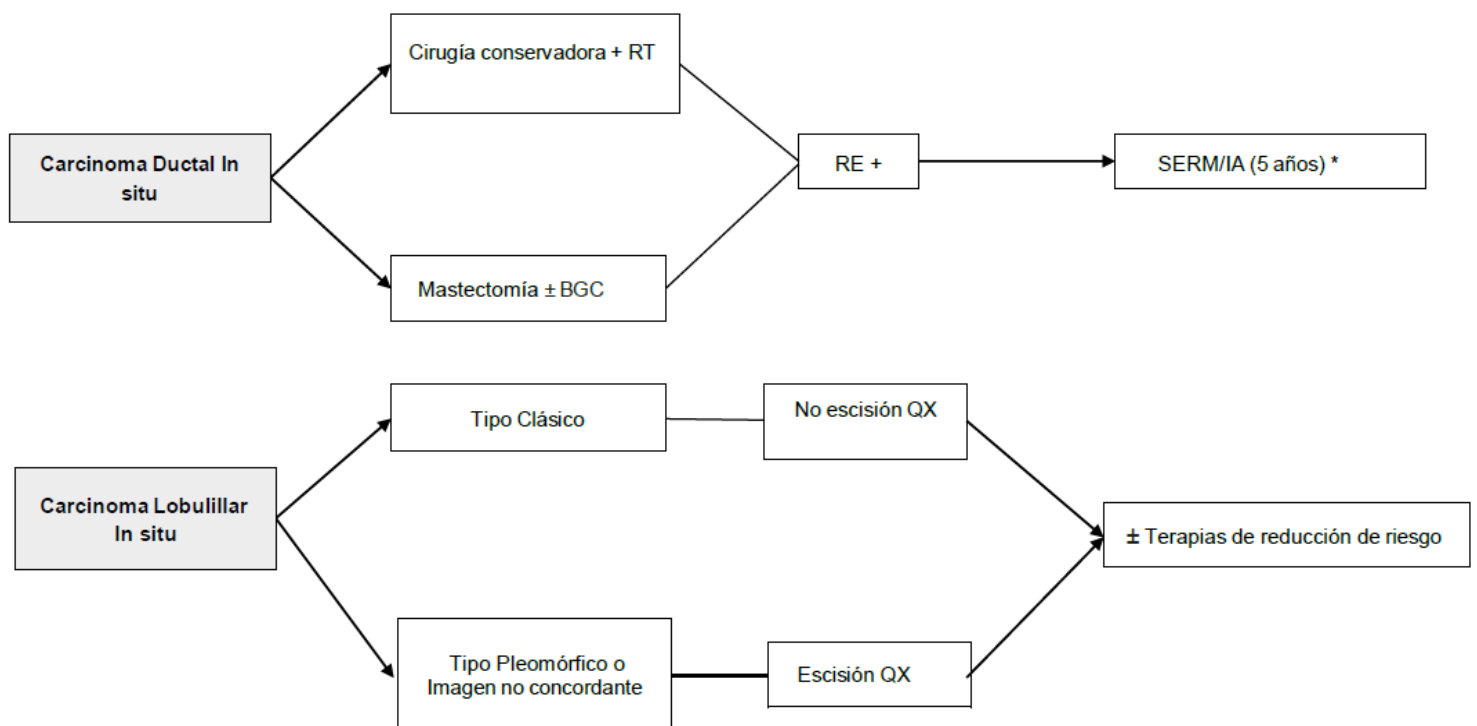
Para minimizar las posibilidades de que el cáncer se manifieste nuevamente (recidiva), los médicos fusionan terapias que abarcan:

- Cirugía: Se realiza para extirpar el tumor de la mama.
- Radioterapia: Se emplea para disminuir la probabilidad de que el cáncer vuelva a aparecer en los tejidos mamarios y adyacentes.
- Tratamiento farmacológico: Incluye el uso de fármacos para erradicar las células malignas y prevenir la diseminación, especialmente tratamientos hormonales, quimioterapia o terapias dirigidas.

2.2.14.1. Tratamiento a pacientes con cáncer de mama en estadio temprano

El cáncer de mama en etapa temprana comprende tumores <5 cm que no presentan ganglios linfáticos positivos en la evaluación clínica. El tratamiento puede incluir cirugía ya sea mastectomía o lumpectomía, así como quimioterapia, radioterapia y terapia hormonal, de acuerdo con el estadio de la enfermedad y el perfil molecular del tumor. Asimismo, durante la cirugía se lleva a cabo la biopsia del ganglio centinela. Si entre 2 y 3 ganglios axilares resultan positivos a nivel microscópico y no existe extensión extraganglionar, no es necesario realizar más cirugía en la axila. En cambio, cuando se detectan más de 3 ganglios comprometidos o hay propagación extraganglionar, se recomienda una disección axilar completa o radioterapia en la región axilar.

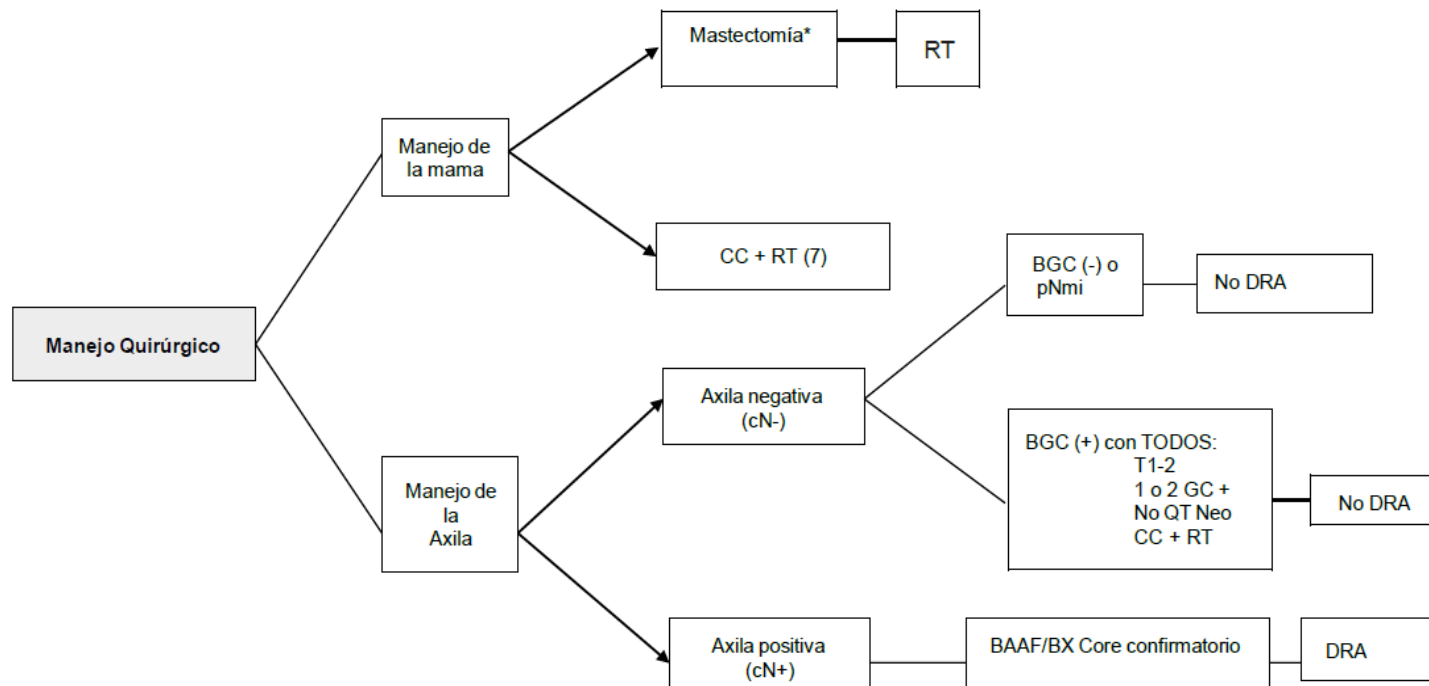
Flujograma: Carcinoma de mama no invasivo (in situ) o estadio clínico (EC) 0



RT: Radioterapia, BGC: Biopsia de ganglio centinela, RE: Receptor de estrógeno, Qx: Quirúrgico. En pacientes posmenopáusicas < 60 años y/o riesgo de tromboembolismo se recomienda inhibidor de aromatasa. Terapias de reducción de riesgo incluye hormonoterapia.

Fuente: Instituto Nacional de Salud (INS) – Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS). Año 2024.

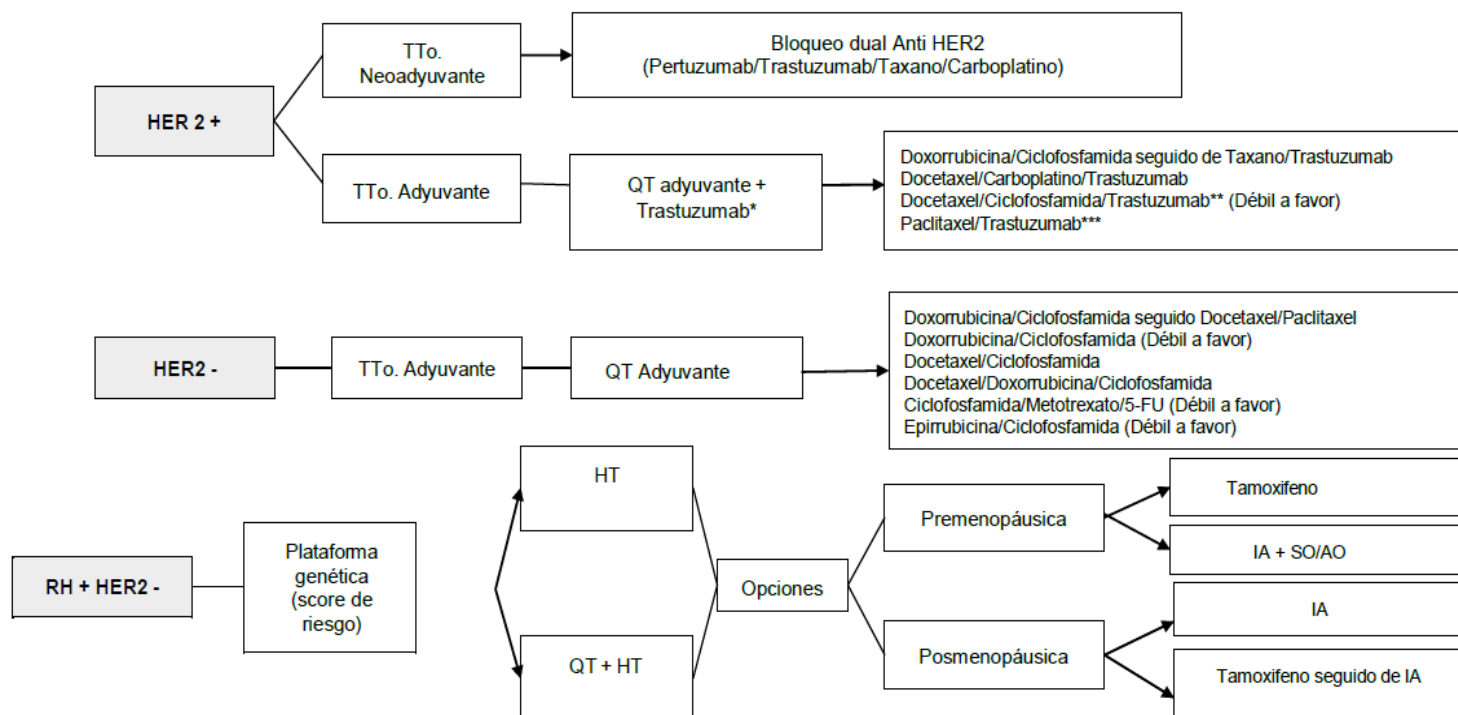
Flujograma: Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama temprano (EC I, EC II y T3N1M0)



RT: Radioterapia, BG: Biopsia de ganglio centinela, QX: Quirúrgico, GC: Ganglio centinela, QT neo: Quimioterapia neoadyuvante, CC: cirugía conservadora, DRA: Disección radical de axila, pNmi: Compromiso ganglionar microscópico. T 1-2: Tamaño tumoral, según AJCC. En pacientes con mutación BRCA 1 y 2 se recomienda mastectomía bilateral y/o salpingooforectomía bilateral como cirugía de reducción de riesgo. La cirugía reconstructiva se recomienda el uso de expansores, implantes o tejido autólogo. En algunos EC II o T3N1M0: considerar QT neoadyuvante.

Fuente: Instituto Nacional de Salud (INS) – Centro de evaluación de Tecnología en Salud (CETS). Año 2024.

Flujograma: Tratamiento sistémico en cáncer de mama temprano



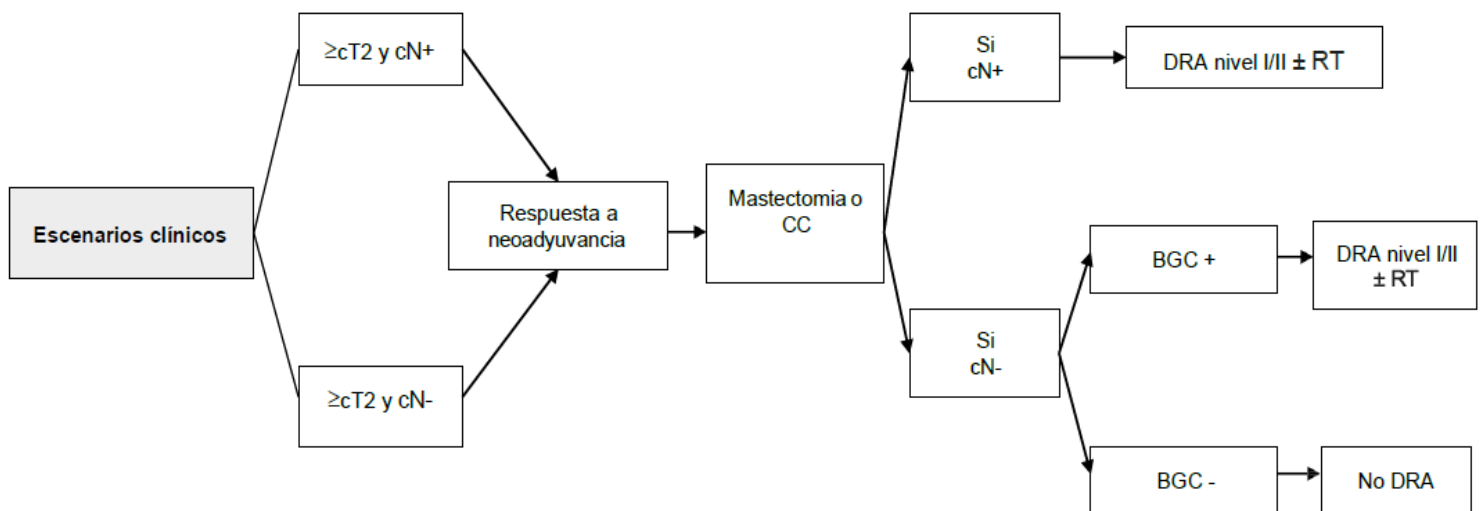
QT: Quimioterapia, HT: hormonoterapia, IA: Inhibidor de aromatasa, SO: Supresión ovárica, AO: Ablación Ovárica, T: Tamaño tumoral según AJCC, TTo: Tratamiento, 5-FU: 5 fluorouracilo. En pacientes con $T \leq 0.5$ cm incluso T1mi y pN0 la fuerza de recomendación disminuye. Recomendado en pacientes con contraindicación de Antraciclinas.

Fuente: Instituto Nacional de salud (INS) – Centro de evaluación de Tecnologías en Salud (CETS). Año 2024.

2.2.14.2. Tratamiento a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado

El cáncer de mama localmente avanzado se caracteriza principalmente por la presencia de tumores >5 cm o ganglios linfáticos positivos. El tratamiento comienza con quimioterapia neoadyuvante, cuyo objetivo es disminuir el tamaño del tumor y así aumentar las probabilidades de extirparlo, para luego proceder con la cirugía.

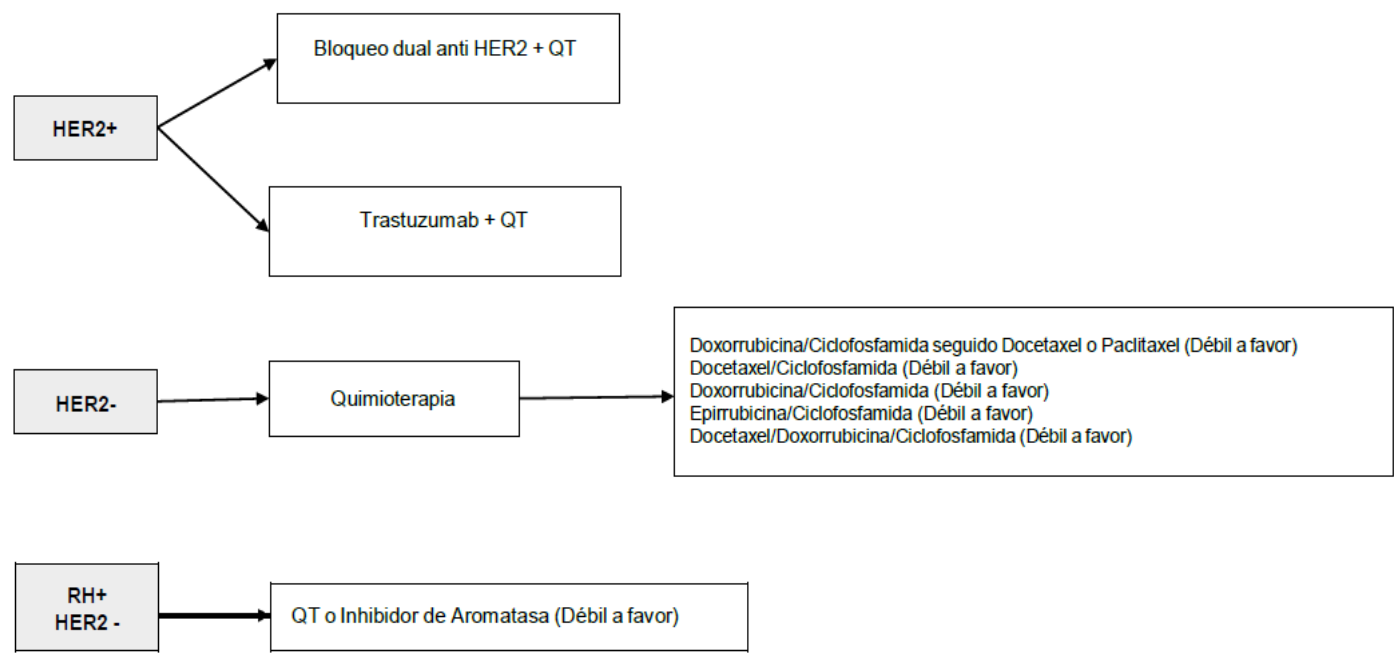
Flujograma: Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama localmente avanzado (EC IIIB, EC IIIC y algunos IIIA)



BGC: Biopsia de ganglio centinela, DRA: Disección radical de axila, CC: Cirugía conservadora. El planeamiento quirúrgico posterior a la neoadyuvancia es con el estadiaje al diagnóstico. BGC debe ser realizado en al menos 2 GC.

Fuente: Instituto Nacional de Salud (INS) – Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS). Año 2024.

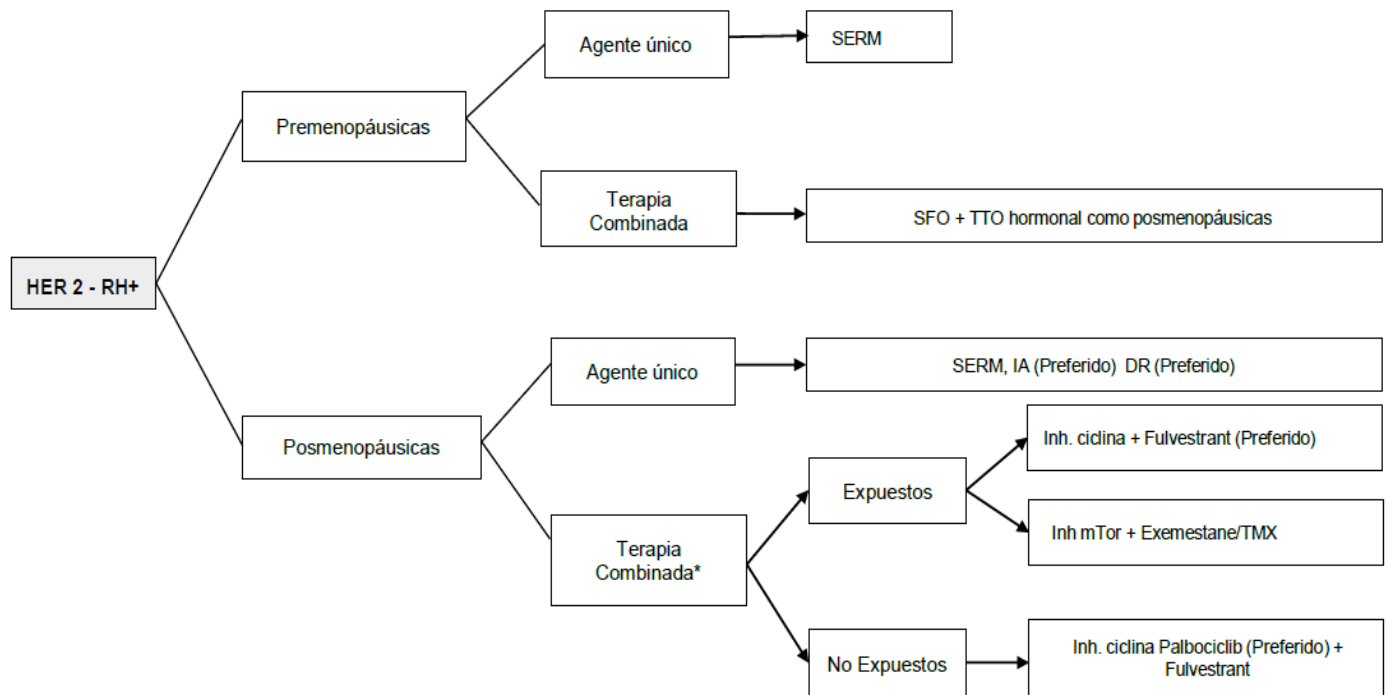
Flujograma: Tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado



Fuente: Instituto Nacional de Salud (INS) – Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS). Año 2024.

2.2.14.3. Tratamiento a pacientes con cáncer de mama metastásico

El manejo del cáncer de mama metastásico se basa en la utilización de terapias sistémicas. Según el perfil molecular del tumor y el estado físico del paciente, puede emplearse quimioterapia, terapias dirigidas, inmunoterapia o tratamiento hormonal. La radioterapia con fines paliativos se indica para controlar el tumor primario de gran tamaño o las metástasis en el cerebro, huesos o pulmones. Asimismo, está orientado a prolongar la sobrevida y aliviar los síntomas, con el propósito de mejorar la calidad de vida del paciente.



SERM: moduladores selectivo del receptor de estrógeno, SFO: supresión de la función ovárica, IA: Inhibidor de aromataasa, DR: “Down regulator” del receptor de estrógeno, Inh. Ciclina: Inhibidores de ciclina, TMX: tamoxifeno. Terapia combinada= IA+Inhibidor de ciclina CDK4/6.

Fuente: Instituto Nacional de Salud (INS) – Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS). Año 2024.

2.2.14.4. Cirugía

Es un procedimiento quirúrgico cuyo objetivo principal es extirpar la mayor cantidad posible de células cancerosas. Además, permite evaluar la presencia de metástasis y el grado de compromiso de los ganglios linfáticos, así como restaurar la forma y la simetría de la mama.

Existen diferentes tipos de cirugía:

a) Lumpectomía (Tumorectomía)

Llamada también cirugía conservadora, que consiste en extirpar el tumor cancerígeno con márgenes de tejido sano y ganglios linfáticos circundantes, con el propósito de preservar la mayor parte posible de la mama.

b) Cuadrantectomía

Consiste en la extirpación en bloque del tumor, junto con un cuadrante del tejido mamario, la fascia del músculo pectoral mayor y la porción de la piel que lo recubre.

c) Mastectomía simple

La mastectomía simple consiste en la extirpación total de la mama, incluyendo la aréola y el pezón, así como la fascia del músculo pectoral mayor subyacente.

d) Mastectomía radical modificada

Consiste en realizar una mastectomía simple junto con la extracción de los ganglios linfáticos de la axila.

e) Tratamiento quirúrgico de lesión palpable

El tratamiento de cáncer de mama se inicia con la detección de una lesión palpable. Si, después del tratamiento quirúrgico los márgenes son libres, se considera una lesión de buen pronóstico, por lo que se indica tumorectomía más radioterapia. En cambio, si los márgenes están afectados, corresponde a una lesión de mal pronóstico, por lo que se indica mastectomía radical. Además, se indica radioterapia si hay factores de riesgo local regional.

Posteriormente, se evalúa el ganglio centinela. Si el resultado es negativo y el caso corresponde a buen pronóstico, se opta por observación y seguimiento clínico. Si el resultado es negativo, pero el caso se considera de mal pronóstico se indica realizar una linfadenectomía. En los casos donde el ganglio centinela es positivo, se procede a linfadenectomía con retiro de todos los ganglios linfáticos afectados.

El tratamiento hormonal depende del estado de la paciente. En mujeres premenopáusicas con receptores de estrógeno positivos, se utiliza tamoxifeno durante un periodo de 5 años. En mujeres posmenopáusicas con receptores de estrógeno positivos, se recomienda el uso de inhibidores de la aromatasa. Sin embargo, estos fármacos no son eficaces si existe función ovárica, por lo que en ese caso se indica la ooforectomía bilateral.

f) Radioterapia

Las mujeres que se someten a una cirugía conservadora de mama o a una mastectomía total deben recibir radioterapia en la mama, con refuerzo en la zona donde se encontraba el tumor. A través de este tratamiento se busca eliminar las células malignas que puedan estar presentes en la zona donde se aplica la misma, disminuyendo de esta manera las probabilidades de una recidiva. En los casos de cáncer en etapas avanzadas, el tumor puede comprometer la piel y provocar heridas abiertas (úlceras) que no necesariamente generan dolor.

g) Quimioterapia

Este tratamiento puede llevarse a cabo previo o posterior a una intervención quirúrgica. Si se opta por la primera opción (quimioterapia neoadyuvante), su finalidad es disminuir el tamaño del tumor o tumores, lo que simplifica su extirpación, o en algunos casos, incluso buscar su eliminación total.

- ✓ Quimioterapia adyuvante: Consiste en la administración de quimioterapia después de un tratamiento quirúrgico, con la finalidad de eliminar células malignas que pudieran haber quedado y busca prevenir una posible recidiva.
- ✓ Quimioterapia Neoadyuvante: Consiste en la administración de quimioterapia administrada antes de una cirugía.

En mujeres donde el cáncer se ha diseminado más allá del tejido mamario, la quimioterapia se usa frecuentemente como tratamiento inicial. Asimismo, en todos los casos de cáncer de mama triple negativo con tumores >1 cm, se recomienda la administración de quimioterapia sistémica.

h) Tratamiento hormonal

Es un tipo de tratamiento sistémica que, en la mayor parte de los tipos de cáncer de mama, busca reducir la cantidad de estrógeno en el organismo o impedir que esta hormona actúe sobre las células tumorales. Para ello, se utilizan fármacos que bloquean los receptores de estrógeno, inhibidores de la aromatasa que disminuyen su producción, así como la supresión de la función ovárica, ya sea mediante medicamentos o por la extirpación quirúrgica de los ovarios (ooforectomía).

i) Tratamiento anti – estrógenos

El Tamoxifeno actúa inhibiendo que la hormona estrógeno ingrese en las células del cáncer de mama, lo cual detiene su crecimiento. Este medicamento puede indicarse en mujeres de todas las edades, aunque suele ser el fármaco de elección en mujeres con carcinoma mamario que presentan receptores de estrógeno positivos.

j) Inhibidores de la Aromatasa

En la actualidad se emplean inhibidores de aromatasa de tercera generación, tales como: Exemestano y letrozol.

k) Terapia dirigida

Empleada en situaciones donde los tratamientos con quimioterapia no resultan efectivos, como ocurre en el cáncer de mama que presenta una expresión positiva del marcador Her-2. El trastuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG contra Her-2), es el fármaco más empleado en este tratamiento, ya que impide el crecimiento de células tumorales que presentan Her-2. Este tipo de tratamiento puede emplearse previo a la cirugía para combatir el cáncer de mama en etapas iniciales o directamente para tratar la enfermedad (6, 25, 73, 79).

1) Subtipos moleculares de cáncer de mama y su tratamiento

➤ Subtipo Luminal A

○ Características

- Receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) positivo
- Her-2 negativo
- Bajo índice de proliferación (Ki67 <15%)

▪ Tratamiento

- ✓ Tamoxifeno
- ✓ Inhibidores de la aromatasas (Letrozol, anastrozol)
- ✓ Quimioterapia, solo en casos seleccionados

➤ Subtipo Luminal B

○ Características

- Receptores de estrógeno (RE) y/o Receptores de progesterona (RP) positivos
- Her-2 puede ser negativo o positivo
- Alto índice de proliferación (Ki67 >30%)

- Tratamiento
 - ✓ Hormonoterapia
 - ✓ Quimioterapia adyuvante
 - ✓ En casos de sobreexpresión de Her-2 (Trastuzumab o pertuzumab)

➤ **Her-2 positivo**

- Características
- Receptores de estrógeno (RE) y Receptores de progesterona (RP) negativos Her-2 positivo
 - Tratamiento
 - ✓ Terapia dirigida anti Her-2 (Trastuzumab, pertuzumab)
 - ✓ Cirugía
 - ✓ Quimioterapia ^(80,81).

➤ **Triple Negativo (Basal-like)**

- Características
- Receptores de estrógeno (RE), Receptores de progesterona (RP) y Her-2 negativos
 - Tratamiento
 - ✓ Quimioterapia (principal opción)
 - ✓ Inmunoterapia (en casos avanzados o metastásicos)
 - ✓ No responden a terapia hormonal ni al tratamiento anti Her-2 ⁽⁸²⁾.

2.3. Formulación de hipótesis

2.3.1 Hipótesis General

H1: Existe una relación significativa entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento de cáncer de mama en pacientes del Hospital Santa Rosa, Lima 2024.

H0: No existe una relación significativa entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento de cáncer de mama en pacientes del Hospital Santa Rosa, Lima 2024.

2.3.1. Hipótesis Específicas

- Existe una frecuencia significativa de la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos en relación con los subtipos moleculares Luminal A y Luminal B en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024.
- Existe una relación significativa entre la edad de las pacientes con cáncer de mama y la expresión de marcadores inmunohistoquímicos como los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y HER-2 en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024.
- La expresión de los marcadores inmunohistoquímicos influye significativamente en la elección del tratamiento adecuado para las mujeres diagnosticadas con carcinoma mamario atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima durante el año 2024.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1.Método de investigación

Este estudio es de tipo deductivo, dado que parte de teorías o conocimientos previos ya establecidos que se aplican para analizar casos particulares.

Según la autora Marytere Narváez, el método deductivo es de gran importancia, porque parte de teorías generales para obtener conclusiones específicas, elaborando hipótesis basadas en principios ya establecidos para luego contrastarlas en situaciones concretas. Si las premisas son verdaderas y el razonamiento es coherente, las conclusiones resultantes también serán válidas ⁽⁸³⁾.

3.2.Enfoque de investigación

Este estudio empleó un enfoque cuantitativo, ya que se analizan datos medibles y se utilizan métodos estadísticos para su estudio.

Según la autora Cristina Ortega, el enfoque cuantitativo es relevante porque recopila y analiza datos numéricos que utiliza técnicas estadísticas para estudiar el problema de investigación. Se apoya en una muestra representativa de la población objetiva, lo que posibilita realizar generalizaciones confiables. Además, es especialmente útil para identificar tendencias y promedios, así como comprobar relaciones entre variables ⁽⁸⁴⁾.

3.3.Tipo de investigación

Esta investigación es de tipo aplicada, ya que tiene como finalidad principal dar solución a un problema concreto y práctico, utilizando conocimientos teóricos ya existentes.

Según la autora Cristina Ortega, la investigación aplicada cobra relevancia porque se orienta a resolver problemas reales, ya se individuales, colectivos o sociales. Su finalidad es emplear el conocimiento científico para dar respuesta a necesidades o a situaciones concretas ⁽⁸⁵⁾.

3.4.Diseño de la investigación

Según el diseño de investigación, constituye un estudio no experimental, porque el investigador no manipula la variable independiente, que corresponde a los marcadores inmunohistoquímicos.

- **Corte:** En este caso, se llevó a cabo una investigación de corte transversal, obteniendo la información en un momento específico.
- **Nivel o alcance:** La presente investigación es de tipo descriptivo – correlacional, ya que se orienta a detallar la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos y su relación con el tratamiento en pacientes con cáncer de mama.

Según el autor Aldrin Velásquez, la investigación no experimental es relevante porque se desarrolla en contextos reales, lo que le otorga validez externa. Además, constituye una alternativa ética cuando no es posible manipular variables, distinguiéndose por su flexibilidad y bajo costo, aportando evidencia valiosa en los ámbitos social, educativo, económico y de salud pública, destacándose por su eficiencia en tiempo y recursos. Al ser descriptivo o correlacional, se basa en muestras previamente existentes y en situaciones establecidas, en las cuales no es posible ni conveniente intervenir ⁽⁸⁶⁾.

3.5.Población, muestra y muestreo

Población

La investigación se realizará durante el año 2024, tomándose como población de estudio 85 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, procedentes del servicio de Anatomía patológica quienes recibieron atención en el hospital Santa Rosa, Lima.

Muestra

La muestra está constituida por 85 informes histopatológicos con estudios inmunohistoquímicos correspondientes a casos de cáncer de mama.

Muestreo

El muestreo de estudio fue una técnica no probabilística por conveniencia, ya que se seleccionaron únicamente las pacientes cuyas historias clínicas, con diagnósticos histopatológicos y estudios de inmunohistoquímica en cáncer de mama estaban disponibles en el servicio de patología y cumplían con los criterios de inclusión establecidos.

El muestreo no probabilístico por conveniencia es una técnica práctica, porque permite recolectar datos de manera rápida y económica sin necesidad de procedimientos complejos, resultando útil en etapas exploratorias, ya sea para generar hipótesis o probar instrumentos y especialmente es ventajoso cuando existen limitaciones de tiempo, presupuesto o acceso, lo que lo convierte en una opción viable en contextos con restricciones ⁽⁸⁷⁾.

Criterios de Inclusión

- ✓ Historias clínicas de mujeres ≥ 18 años registradas en el hospital Santa Rosa.
- ✓ Historias clínicas que contengan registro histopatológico e inmunohistoquímico.
- ✓ Informe histopatológico definido con cáncer de mama.

Criterios de Exclusión

- ✓ Historias clínicas de mujeres ≥ 18 años no registradas en el hospital Santa Rosa.

- ✓ Historias clínicas que no contengan registro histopatológico e inmunohistoquímico.
- ✓ Informe histopatológico inconcluso.

3.6. Variables y operacionalización

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Escala valorativa
Variable 01 Marcadores inmunohistoquímicos	La inmunohistoquímica es una técnica que utiliza anticuerpos que se adhieren a una sustancia que se quiere detectar (anticuerpo primario). Estos anticuerpos pueden estar enlazados a una enzima o a un anticuerpo secundario, realizando una reacción antígeno – anticuerpo.	Se registrará según la positividad o negatividad de los marcadores.	Receptor de estrógeno	Porcentaje de células positivas. Intensidad de tinción. Score Allred	Nominal	0 <1 1 a 10 11 a 33 34 a 66 ≥ 67
			Receptor de progesterona	Porcentaje de células positivas. Intensidad de tinción. Score Allred		0 <1 1 a 10 11 a 33 34 a 66 ≥ 67
			Her-2	Porcentaje de células positivas. Intensidad de tinción.		Positivo 3+
			Ki67	Porcentaje de células positivas. Intensidad de tinción.		Dudoso 2+ Negativo 0 – 1+ Bajo (<10-15%) Intermedio (15-30%) Alto (>30%)

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Escala valorativa
Variable 02 Cáncer de mama	El cáncer de mama es la proliferación anormal y desordenada donde las células que componen el parénquima mamario crecen de manera descontrolada formando neoplasias que, si no se les proporciona tratamiento, pueden llevar a su metástasis en todo el cuerpo.	Se considerará cáncer de mama a toda paciente con diagnóstico confirmado mediante estudio histopatológico e inmunohistoquímico.	Diagnóstico histopatológico Subtipo molecular Localización anatómica Características clínicas Clasificación Anatomopatológica Grado histológico Esquema de tratamiento	Presencia de neoplasia maligna Clasificación según inmunohistoquímica Derecha izquierda bilateral Edad, estadio clínico. Tipo histológico Grado nuclear Índice mitótico Formación de túbulos Tratamiento quirúrgico. Quimioterapia Terapia hormonal Radioterapia	Nominal	TNM T0, T1, T2, T3, T4. N0, N1, N2, N3 M0, M1 Luminal A Luminal B Her-2 Triple negativo Mastectomía. Cuadrantectomía. Tumorectomía Estadio 0 Estadio I Estadio II y III Estadio IV Ductal infiltrante Ductal in situ Lobulillar Tubular Mucinoso Medular Grado I (3,4 o 5) Grado II (6 o 7) Grado III (8 o 9) Tipo de cirugía Aplicación de la quimioterapia antes o después de la cirugía Número de sesiones.

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1 Técnica

En esta investigación se utilizó la técnica de observación documental, ya que se llevará a cabo una revisión de los registros del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Santa Rosa, los cuales servirán como fuente de información para la recopilación de datos de las pacientes con diagnóstico positivo para cáncer de mama.

Asimismo, se seleccionarán las láminas teñidas con Hematoxilina – Eosina, así como las láminas coloreadas con la tinción de inmunohistoquímica donde se definirá las características de los receptores hormonales de estrógeno y progesterona, el receptor de membrana Her-2 y el marcador de proliferación celular Ki67. Posteriormente, se procederá a completar la ficha con los resultados obtenidos.

3.7.2 Descripción de instrumentos

Se empleó como instrumento, una ficha de recolección de datos, utilizada para registrar información sobre la edad, tipos de cáncer de mama, cuadrantes comprometidos, lateralidad, tipo y grado histológico identificados con la tinción de Hematoxilina – Eosina, así como el estudio inmunohistoquímico de la expresión de los receptores de estrógeno, progesterona, Her-2 y Ki67. Estos datos fueron obtenidos a partir de la base de datos y de las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico confirmado para cáncer de mama.

3.7.3 Validación

Para llevar a cabo el proceso de validación del instrumento, se utilizó la ficha de recolección de datos, la cual fue sometida a través de juicio de expertos, en donde únicamente se recurrió a información previamente registrada en la base de datos de los estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos.

3.7.4 Confiabilidad

Para determinar el nivel de confiabilidad del instrumento, se aplicará el coeficiente Alfa de Cronbach, a través de una escala de medición que permitirá evaluar los ítems incluidos en la ficha de recolección de datos.

3.8 Plan de procesamiento y análisis de datos

Se procederá a presentar una solicitud a la oficina de docencia del Hospital Santa Rosa para obtener el permiso de recopilar datos. Asimismo, se coordinará con el jefe del Servicio de Anatomía Patológica para dar inicio a la recolección de datos. Posteriormente, en la base de datos e historias clínicas se identificarán todos los casos de cáncer de mama registradas durante el año 2024, considerando tanto biopsias y piezas quirúrgicas realizadas, verificando que cumplieran con los criterios de inclusión.

Con la información recopilada, se realizará una tabulación en el programa Microsoft Excel, para posteriormente exportarla y analizarla con el software estadístico SPSS versión 27, para el análisis de los datos en el cual se utilizarán métodos estadísticos y los resultados se presentarán mediante tablas y gráficos que faciliten su interpretación.

3.9 Aspectos éticos

En la presente investigación se tomó como autor el informe de Belmont, teniendo como principios éticos: el respeto por las personas, que reconoce la autonomía de los individuos, así como protección a las personas vulnerables, por lo cual se otorga especial cuidado a la confidencialidad de la información clínica.

Beneficencia; el cual destaca la importancia de no causar daño y de maximizar los posibles beneficios, para reducir al mínimo los riesgos asociados con el estudio, es por ello que la presente investigación busca contribuir el conocimiento sobre los perfiles

inmunohistoquímicos en cáncer de mama, favoreciendo el diagnóstico y tratamiento oportuno de las pacientes.

Justicia; establece que los beneficios de la investigación deben distribuirse de manera equitativa entre todas las personas y la sociedad en general, independientemente de la raza, etnia, sexo o religión, asegurando que los beneficios derivados de los resultados puedan contribuir a la mejora en la atención de todas las mujeres con cáncer de mama.

En esta ocasión no fue necesario solicitar un consentimiento informado, ya que se utilizó la base datos y las historias clínicas del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Santa Rosa como fuente de información. Sin embargo, se respetó la confidencialidad de los datos de todas las pacientes incluidas en el estudio.

CAPITULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1 Resultados

4.1.1 Análisis descriptivo de resultados

Tabla 01

Número total de muestras quirúrgicas

Estadísticos

Muestras quirúrgicas de mama

N	Válido	85
	Perdidos	0

De acuerdo a la tabla 1, se puede observar que, durante el año 2024, se analizaron 85 muestras de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima.

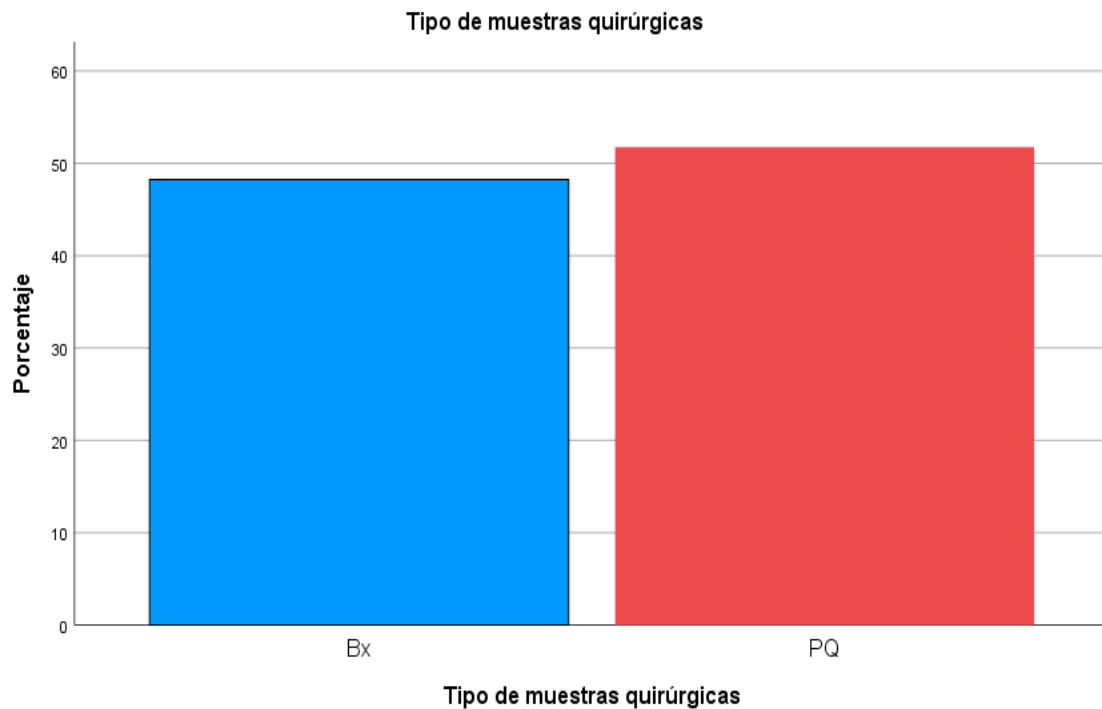
Tabla 2:

Tipos de muestras quirúrgicas.

Tipo de muestras quirúrgicas					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Bx	41	48,2	48,2	48,2
	PQ	44	51,8	51,8	100,0
	Total	85	100,0	100,0	

Gráfico 1

Tipos de muestras quirúrgicas.



En la tabla 2, grafico 1 se analizó los tipos de muestra, de ellas 44 correspondieron a piezas quirúrgicas (PQ), lo que representa el 51.8%, mientras que 41 fueron biopsias (Bx), lo que equivale al 48.2%.

En el gráfico se aprecia visualmente una ligera mayor proporción de muestras tipo piezas quirúrgicas (PQ) en comparación con las biopsias (Bx), aunque la diferencia no es amplia (solo 3 casos de diferencia).

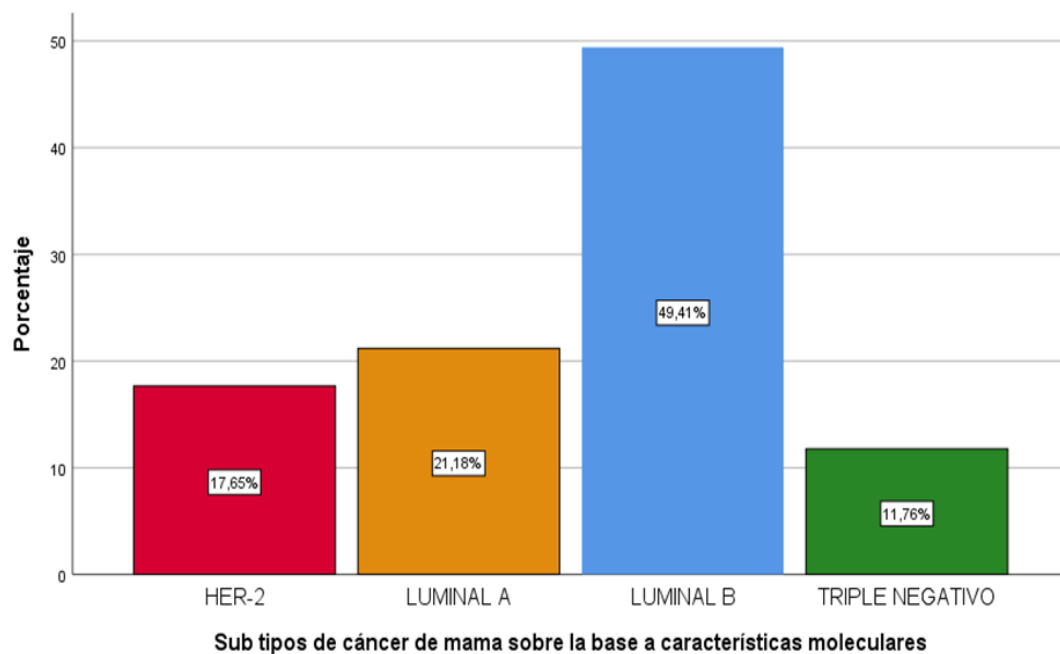
Tabla 3

Sub tipos de cáncer de mama sobre la base a características moleculares

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HER-2	15	17,6	17,6	17,6
	LUMINAL A	18	21,2	21,2	38,8
	LUMINAL B	42	49,4	49,4	88,2
	TRIPLE NEGATIVO	10	11,8	11,8	100,0
	Total	85	100,0	100,0	

Gráfico 2

Sub tipos de cáncer de mama sobre la base a características moleculares



En la tabla 3 y grafico 2 se analizó los subtipos de cáncer de mama en base a las características moleculares, siendo el subtipo más frecuente el Luminal B, con 42 casos, que representan el 49.9% del total. En segundo lugar, se encuentra el Luminal A, con 18 casos (21.2%), seguido por Her-2 positivo, con 15 casos (17.6%). El subtipo menos

frecuente fue el triple negativo, con 10 casos (11.8%), representando la menor proporción dentro de la muestra.

El porcentaje acumulado muestra que los subtipos luminales (A, B) en conjunto alcanzan el 70.6% de los casos, lo que evidencia un claro predominio de tumores hormono dependientes en la población estudiada.

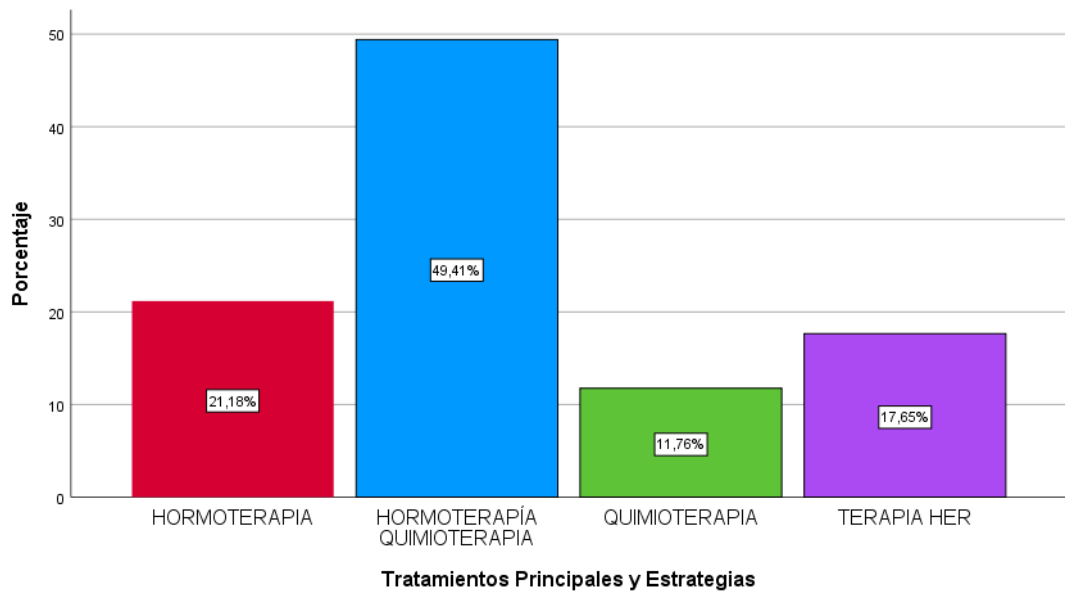
Tabla 4

Distribución de los tratamientos principales y estrategias.

Tratamientos principales y estrategias					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HORMOTERAPIA	18	21,2	21,2	21,2
	HORMOTERAPIA QUIMIOTERAPIA	42	49,4	49,4	70,6
	QUIMIOTERAPIA	10	11,8	11,8	82,4
	TERAPIA HER	15	17,6	17,6	100,0
	Total	85	100,0	100,0	

Gráfico 3

Distribución de los tratamientos principales y estrategias.



según la tabla 4 y gráfico 3, se visualiza los tratamientos principales y estrategias, donde se evidencia que la hormonoterapia con quimioterapia fue más frecuente con 42 casos de mujeres con cáncer de mama y el porcentaje fue de 49,4%, seguido de la hormonoterapia con 21,2%, terapia Her dirigida 17,6% y quimioterapia 11,8%.

4.1.2. Prueba de Hipótesis

Prueba de hipótesis general

H₁: Existe una relación significativa entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento del cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024.

H₀: No existe relación significativa entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento del cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024.

Tabla 5

Correlación entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento.

Correlaciones			LUMINAL	TRATAMIENTO
Rho de Spearman	Marcadores Inmunohistoquímicos	Coefficiente de correlación	1,000	-,011
		Sig. (bilateral)	.	,923
		N	85	85
	TRATAMIENTO	Coefficiente de correlación	-,011	1,000
		Sig. (bilateral)	,923	.
		N	85	85

Nota. La Tabla 5, muestra que la prueba de correlación Rho de Spearman aplicada a la hipótesis general evidencia una relación de alta intensidad entre las dos variables

analizadas ($\rho = 1,000$; $p < 0,01$), con una tendencia positiva. Asimismo, el nivel de significancia es inferior a 0,05, lo que indica que existen suficientes evidencias estadísticas para respaldar la hipótesis general. Por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula y se concluye que hay una relación estadísticamente significativa entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tipo de tratamiento del cáncer de mama en las pacientes atendidas en el Hospital Santa Rosa durante el año 2024.

Prueba de hipótesis específica 1

H₁: La frecuencia de expresión de los marcadores inmunohistoquímicos varía significativamente en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024.

Tabla 6

Correlación entre los marcadores inmunohistoquímicos y Carcinomas

Correlaciones			LUMINAL	CARCINOMAS
Rho de Spearman	Marcadores Inmunohistoquímicos	Coefficiente de correlación	1,000	,153
		Sig. (bilateral)	.	,163
		N	85	85
	CARCINOMAS	Coefficiente de correlación	,153	1,000
		Sig. (bilateral)	,163	.
		N	85	85

Según la Tabla 6, se presenta un Rho de Spearman para la primera hipótesis específica, se aplicó la prueba Rho de Spearman, evidenciándose una correlación alta entre las variables ($\rho = 1,000$; $p < 0,01$), con una dirección positiva. Además, el nivel de

significancia es menor a 0,05, lo que demuestra que existen suficientes evidencias estadísticas para confirmar dicha hipótesis. En consecuencia, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna, concluyéndose que existe una relación estadísticamente significativa entre los marcadores inmunohistoquímicos y el carcinoma de cáncer.

Prueba de hipótesis específica 2

H2: Si existe una relación significativa entre la distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y los grupos de edad en pacientes con cáncer de mama del Hospital Santa Rosa, Lima 2024.

Tabla 7

Correlación entre los marcadores inmunohistoquímicos y los grupos de edad.

Correlaciones			LUMINAL	Grupos de edad
Rho de Spearman	Marcadores Inmunohistoquímicos	Coeficiente de correlación	1,000	-,034
		Sig. (bilateral)	.	,757
		N	85	85
	EDAD_GRUPO	Coeficiente de correlación	-,034	1,000
		Sig. (bilateral)	,757	.
		N	85	85

Según la Tabla 7, se observa la prueba de correlación de Rho de Spearman que presenta una correlación alta ($\rho = 1,000$; $p < 0,01$) con una dirección positiva. Asimismo, el nivel de significancia es inferior a 0,05, lo que indica que existen suficientes evidencias estadísticas para respaldar la hipótesis específica 1. En consecuencia, se rechaza la hipótesis nula y se confirma la presencia de una relación estadísticamente significativa

entre los marcadores inmunohistoquímicos y los grupos de edad en las pacientes atendidas en el Hospital Santa Rosa durante el año 2024.

Prueba de hipótesis específica 3

H₃: El tipo de tratamiento del cáncer de mama se relaciona significativamente con la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos en pacientes del Hospital Santa Rosa, Lima 2024.

Tabla 8

Correlación entre el tipo de tratamiento y la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos.

Correlaciones			TRATAMIENTO	LUMINAL
Rho de Spearman	TRATAMIENTO	Coefficiente de correlación	1,000	-,011
		Sig. (bilateral)	.	,923
		N	85	85
	Luminal A	Coefficiente de correlación	-,011	1,000
	Luminal B	Sig. (bilateral)	,923	.
	Triple Negativo	N	85	85
	HER2/NEU			

De acuerdo a la Tabla 8, se observa un valor de Rho de Spearman que presenta una correlación alta ($\rho = 1,000$; $p < 0,01$) con una dirección positiva. Asimismo, el nivel de significancia bilateral es inferior a 0,05, lo que permite afirmar que existen suficientes fundamentos estadísticos para confirmar la hipótesis específica 2. En consecuencia, se rechaza la hipótesis nula y se concluye que existe una relación estadísticamente significativa con el tipo de tratamiento y la expresión de los marcadores

inmunohistoquímicos del cáncer de mama en las pacientes atendidas en el Hospital Santa Rosa durante el año 2024.

Prueba de hipótesis específica 4

H4: Existe una relación significativa entre el grado histológico y los marcadores inmunohistoquímicos en pacientes con cáncer de mama del Hospital Santa Rosa, Lima 2024.

Tabla 9

Correlación entre el grado histológico y los marcadores inmunohistoquímicos.

Correlaciones			GRADO_HISTOLOGICO	LUMINAL
Rho de Spearman	GRADO_HISTOLOGICO	Coeficiente de correlación	1,000	,044
		Sig. (bilateral)	.	,686
		N	85	85
	Marcadores Inmunohistoquímicos	Coeficiente de correlación	,044	1,000
		Sig. (bilateral)	,686	.
		N	85	85

En la Tabla 9, En la prueba de correlación Rho de Spearman correspondiente a la hipótesis específica cuatro se evidencia una correlación alta ($\rho = 1,000$; $p < 0,01$), con una dirección positiva. Además, el nivel de significancia es menor a 0,05, lo que indica que existen suficientes fundamentos estadísticos para respaldar dicha hipótesis. Por ello, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa, concluyéndose que existe una relación estadísticamente significativa entre el grado histológico y los marcadores inmunohistoquímicos del cáncer de mama en las pacientes atendidas en el Hospital Santa Rosa durante el año 2024.

Tabla 10

Resumen de la prueba de correlación de Rho de Spearman.

	Hipótesis	Coefficiente de correlación	Nivel
General	H ₁ : Existe una relación significativa entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento del cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024	1,000	Alta
Específicos	H ₁ : La frecuencia de expresión de los marcadores inmunohistoquímicos varía significativamente en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024	1,000	Alta
	H ₂ : Si existe una relación significativa entre la distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y los grupos de edad en pacientes con cáncer de mama del Hospital Santa Rosa, Lima 2024	1,000	Alta
	H ₃ : El tipo de tratamiento del cáncer de mama se relaciona significativamente con la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos en pacientes del Hospital Santa Rosa, Lima 2024	1,000	Alta
	H ₄ : Existe una relación significativa entre el grado histológico y los marcadores inmunohistoquímicos en pacientes con cáncer de mama del Hospital Santa Rosa, Lima 2024	1,000	Alta

4.1.3 Discusión de resultados

Considerando los resultados encontrados, se tomó la decisión de aceptar la hipótesis alterna general, demostrando que existe una relación estadísticamente significativa entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tipo de tratamiento del cáncer de mama en las pacientes atendidas en el Hospital Santa Rosa durante el año 2024. Evidenciando que en el estudio que la inmunohistoquímica como técnica que utiliza anticuerpos para detectar ciertas proteínas, que ayuda a clasificar y diagnosticar tumores con exactitud guarda una relación significativa para determinar si las células cancerígenas presentan Receptor de Estrógeno (RE), Receptor de Progesterona (RP), Receptor 2 del crecimiento epidérmico humano (HER-2) e índice de proliferación (ki67).

Los resultados antes mencionados tienen semejanza con los hallazgos de Gonzáles, et al., quien en su estudio demostró una correlación altamente significativa ($p < 0,0001$) entre los subtipos inmunohistoquímicos y las características clínico-patológicas e histológicas del cáncer de mama. Además, especificó la importancia de incorporar la prueba de inmunohistoquímica en la práctica clínica, ya que estas permiten conocer mejor la biología tumoral, optimizar la elección del tratamiento y favorecer el pronóstico de las pacientes. Asimismo, Chachaima, et al., quienes indicaron una relación significativa con el grado histológico ($P = < 0,0001$); también presenció de cada cuatro casos de cáncer de mama mostró positividad para Her-2/neu en el estudio inmunohistoquímico, siendo el subtipo Luminal A el más frecuente dentro de los carcinomas mamarios invasivos. Asimismo, el grado histológico guarda relación con el subtipo inmunohistoquímico.

De igual manera, un estudio realizado por Linares y Tello, quienes demostraron que 63% de los casos expresaron RE, el 38,9% RP, el 38,9% Her-2/neu, el 77,8% Ki67, el 31,5% P53 y el 77,8% E-cadherina. A su vez, determinó que el 25% de los casos de cáncer de

mama evidenció positividad para Her-2/neu en la inmunohistoquímica. Por otro lado, el subtipo más frecuente de carcinoma mamario invasivo correspondió a Luminal A.

Por su parte, Miranda indicó que la inmunohistoquímica reveló que los subtipos de cáncer de mama estaban presentes principalmente en el subtipo luminal A que representó el 26.4%, mientras que los subtipos moleculares luminal B y Her-2/neu positivo alcanzaron cada uno el 27.1%. El subtipo luminal con sobreexpresión de Her2/neu correspondió al 17% de los casos, mientras que el triple negativo correspondió al 13.2%, finalmente, el subtipo molecular más comúnmente expresado fue el luminal A.

De igual forma, Ramírez, et al., quien analizó las características histológicas e inmunohistoquímicas del carcinoma de mama invasivo, donde demostró que el grupo de edad más frecuente fue entre los 51 y 60 años de edad (28.2%). El 99.3% de la serie estudiada fueron mujeres. El carcinoma ductal infiltrante fue el tipo histológico que presentó mayor prevalencia (59,1%), carcinoma lobulillar infiltrante (14.4%), siendo menos común el carcinoma papilar con un (3.3%), carcinoma micropapilar (2.9%), carcinoma medular con un (1.9%) y carcinoma tubular cribiforme con un (1.2%), seguido de la clasificación inmunohistoquímica del grupo luminal (64,7%), se registraron los subtipos moleculares Her-2 y triple negativo con una prevalencia de 10,6% y 24,7% respectivamente.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- A partir de los análisis de los datos obtenidos, se concluye que, existe una relación significativa entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento del cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024, mediante los resultados se demostró una correlación positiva alta y una significancia menor a 0,05. Es decir, que el estudio ha demostrado que inmunohistoquímica como técnica que utiliza anticuerpos para detectar ciertas proteínas, que ayuda a clasificar y diagnosticar tumores con exactitud guarda una relación significativa para determinar si las células cancerígenas presentan Receptor de Estrógeno (RE), Receptor de Progesterona (RP), Receptor 2 del crecimiento epidérmico humano (HER-2) e índice de proliferación (ki67).
- Se concluye que los marcadores de inmunohistoquímicos se relacionan de manera significativa en las mujeres con cáncer de mama que presentaron carcinomas, pero presenta una relación positiva alta con un valor de Rho igual a 1,000. A su vez se determinó una relación positiva y significativa entre los marcadores inmunohistoquímico y los grupos de edad de las mujeres con cáncer de mama que fueron atendidas en el Hospital Santa Rosa de Lima durante el año 2024.
- Finalmente se concluye que hay una fuerte relación positiva alta entre los tipos de tratamiento (Luminal A, Luminal B, HER-2 y triple negativo con la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos en los pacientes del Hospital Santa Rosa, Lima 2024. Seguidamente se concluye que existe una correlación positiva y significativa entre el grado histológico y los marcadores inmunohistoquímicos del cáncer de mama en las pacientes atendidas en el Hospital Santa Rosa durante el año 2024.

5.2. Recomendaciones

- Se recomienda a los especialistas del hospital Santa Rosa que deben de aplicar el método de Inmunohistoquímicos para estudiar y diagnosticar el cáncer de mama, debido que esta técnica permite detectar proteínas específicas en las células tumorales, lo que ayuda a los patólogos a clasificar el tipo de cáncer.
- Al analizar los marcadores inmunohistoquímicos, se recomienda tener en cuenta la edad de las pacientes femeninas con cáncer de mama, porque esto puede afectar tanto la manifestación de esos marcadores como el comportamiento tumoral.
- En cuanto al grado histológico, se recomienda considerar el grado histológico y los marcadores inmunohistoquímicos en conjunto para evaluar el pronóstico y determinar el tratamiento en las mujeres diagnosticados con cáncer de mama.
- Finalmente, se recomienda considerar las expresiones de los marcadores inmunohistoquímicos para determinar el tipo de tratamiento en mujeres con cáncer de mama; debido que el tratamiento debe ser individualizado según la expresión de marcadores, el estadio del cáncer y características de la paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medina Carabeo E, García Hernández M, Curbelo Gutiérrez LE. Inmunohistoquímica, una herramienta para la selección terapéutica en cáncer de mama. *Anatomía Digital*. 2022;5(2.1):32-42. doi: 10.33262/anatomiadigital.v5i2.1.2123.
2. Franco Miasta A. Variación de la positividad del receptor de estrógeno, receptor de progesterona y HER2/neu en cáncer de mama invasor en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2008-2012 [Tesis]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/7842/Variacion_FrancoMiasta_Andrea.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cáncer Today [Internet]. Lyon, France: IARC; 2024. Disponible en: <https://surl.li/ciwhty>
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). Breast cancer fact sheet 2020. Lyon, France: IARC; 2024 [internet]. Disponible en: <https://surl.lu/zxyqnh>
5. Vista de Estudios de extensión para la estadificación del cáncer de mama infiltrante. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia. (s/f). *Revistacancercol.org*. Recuperado el 19 de septiembre de 2025. Disponible en: <https://goo.su/P8Pok2H>
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer de mama [Internet]. Ginebra: OMS; 2024. Disponible en: <https://surl.lt/kvqmfd>
7. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer de mama [Internet]. Washington, D.C.: OPS/OMS; c2025. Disponible en: <https://goo.su/dNJq>

8. Perú. Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología. Sala situacional: cáncer 2024. SE 32 [Internet]. Lima: MINSA; 2024. Disponible en: <https://surl.gd/nnfeit>
9. IREN Norte. Informe del Registro Hospitalario de Cáncer 2019-2023. Trujillo: Área de Epidemiología – IREN Norte; 2024. Disponible en: <https://goo.su/AfHTLq>
10. Perú. Ministerio de Salud. Cáncer de mama: si se detecta a tiempo tiene un 90 % de probabilidades de curación [Internet]. Lima: MINSA; 2022 oct 19. Disponible en: <https://surl.li/vxnfpw>
11. Hospital Santa Rosa. Sala situacional: setiembre 2024 [Internet]. Lima: Hospital Santa Rosa; 2024. Disponible en: <https://surli.cc/rhlpzh>
12. Panel de Mama. Marcadores de pronósticos e inmunohistoquímicos en cáncer de mama. México: Master Diagnóstica; (s, f). Disponible en: <https://goo.su/wUNck3t>
13. Pastén-Zapata AE, González-Habib R, Hernández-Salazar JA, Gómez-Torres PC. Expresión de marcadores inmunohistoquímicos en patología quirúrgica del cáncer de mama en el norte de México. Ginecol Obstet Mex. 2019 nov;87(11):734–739. Disponible en: <https://surl.lu/lqxvut>
14. Salinas A, Rodríguez-Díaz JL, Rojas-Martínez R, Jiménez-Corona ME. Cáncer de mama en México: una mirada a través de los años. Rev Mex Cienc Farm. 2016;47(2):36–49 [Internet]. Disponible en: <https://surl.lu/joippk>
15. Ramírez Valle M, García Montesino G, Lores Hechevarria C, Sánchez Azcuy Y, Márquez Hernández C. Histología e inmunohistoquímica del cáncer de mama invasivo en la provincia de Pinar del Río. Rev cienc médicas Pinar Río [Internet]. 2019, 23(1):71–8. Disponible en: <https://n9.cl/cx580>

16. Chachaima-Mar JE, Pineda-Reyes J, Marin R, Lozano-Miranda Z, Chian-García C. Perfil inmunofenotípico de cáncer de mama de pacientes atendidas en un hospital general de Lima, Perú. Rev Medica Hered [Internet]. 2021. Disponible en: <https://surl.lu/zicfpc>
17. Paredes Miranda YL. Determinación de los subtipos de cáncer de mama por estudios de inmunohistoquímica en pacientes del Hospital Goyeneche diagnosticadas en el período 2015–2020 [Tesis]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2022. Disponible en: <https://surl.li/hpkssid>
18. Linares Alberca ZK, Tello Monteza GD. Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en un hospital de nivel III-1 [tesis]. Jaén (Perú): Universidad Nacional de Jaén; 2019. Disponible en: <https://surl.li/reuwpn>
19. Aranda-Gutiérrez A, Diaz-Pérez HM. Histology, Mammary Glands. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. [Updated 2023 May 1]. Disponible en: <https://surl.lu/erajbc>
20. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Cancer.gov. 2011. Disponible en: <https://surl.li/nemxqf>
21. Histology [Internet]. Pathologyoutlines.com. Disponible en: <https://surl.li/vfhwbtb>
22. Standring S. Breast. In: Standring S, editor. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41st ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Disponible en: <https://surl.li/xrpuqm>
23. Navarro PB, Guzmán M. Mama femenina [Internet]. Kenhub. 2021. Disponible en: <https://goo.su/Aojd4>
24. Mhmedical.com. Disponible en: <https://goo.su/XLGJf>
25. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Guía para pacientes con cáncer de mama [Internet]. La Habana (Cuba): Diálogo Roche; 2025. Disponible en: <https://n9.cl/98yyu>

26. World Health Organization. Cáncer [Internet]. Geneva: WHO; c2024. Disponible en: <https://n9.cl/jc1an>
27. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2020. Disponible en: <https://n9.cl/kdj42>
28. Norma técnico oncológica para la prevención, detección y diagnóstico temprano del cáncer de mama a nivel nacional [Internet]. Lima (PE): OPD-INEN; 2008. Disponible en: <https://goo.su/OA68>
29. Álvarez Hernández C, Vich Pérez P, Brusint B, Cuadrado Rouco C, Díaz García N, Robles Díaz L. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). Semergen [Internet]. 2014;40(8):460–72. Disponible en: <https://goo.su/gTK3H>
30. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, Trimboli RM, Camps-Herrero J, Helbich TH, et al. Mamografía: actualización de las recomendaciones de la EUSOBI sobre la información a las mujeres [Internet]. Disponible en: <https://n9.cl/7o0vhu>
31. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cáncer. Biol Res [Internet]. 2017;50(1):33. Disponible en: <https://n9.cl/quqkz>
32. Santaballa Bertrán A. Información al Público – Patologías: Cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 24 enero 2023. Disponible en: <https://n9.cl/nbgv9h>
33. Mayo Clinic. Biopsia mamaria [Internet]. Rochester (MN): Mayo Clinic; actualizado el 25 Aug 2023. Disponible en: <https://n9.cl/itg5iy>

34. Fernández MAB, Fernández J, Rodríguez C. Cáncer de Mama: Características Anatomopatológicas. 2013. Disponible en: <https://n9.cl/qh2v4z>
35. European Society for Medical Oncology (ESMO). Cáncer de Mama: Guía para Pacientes [Internet]. Ginebra: ESMO; 2022. Disponible en: <https://n9.cl/kqvxm>
36. Heredia Gonzales PJ. Variables epidemiológicas y severidad del cáncer de mama en mujeres atendidas en el Hospital Regional de Loreto Iquitos 2019 [Tesis de licenciatura en Enfermería]. Iquitos (PE): Universidad Nacional de la Amazonía Peruana; 2024. Disponible en: <https://n9.cl/g4muj2>
37. Secretaría de Salud. Compendio de anatomía patológica de la glándula mamaria. 1ª ed. México, D.F.: Secretaría de Salud; 2002. Disponible en: <https://n9.cl/x9mzp>
38. Carcinoma lobulillar in situ [Internet]. Clínica Mayo. Disponible en: <https://goo.su/IgNgte>
39. Patney™ PathologyOutlines. Malignant Lobular Carcinoma In Situ (LCIS) of the Breast. In: PathologyOutlines.com [Internet]. Disponible en: <https://n9.cl/h1lht>
40. Virginia Oncology Associates. Tipos de cáncer de mama. In: es.virginiacancer.com [Internet]. Disponible en: <https://n9.cl/wlzklf>
41. PathologyOutlines.com. Paget's disease of the nipple. In: PathologyOutlines.com [Internet]. Disponible en: <https://n9.cl/kkg00g>
42. Karam-Orantes M, Pichardo-Velázquez P, Fonte-Ávalos V, Toussaint-Caire S, Ortiz-Hidalgo C, Vega-Memije E. Enfermedad de Paget mamaria: comunicación de un caso y revisión de la literatura. Gaceta Medica De México [Internet]. 2006. Disponible en: <https://n9.cl/tqovq4>
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tipos de cáncer de mama [Internet]. Atlanta: CDC; 2023. Disponible en: <https://goo.su/TEpPNh>

44. Domanski HA. Breast - Malignant - Ductal carcinoma NST [Internet]. PathologyOutlines.com; 2002–2024. Disponible en: <https://goo.su/K0iF>
45. Domanski HA. Breast - Malignant - Lobular carcinoma - Classic type [Internet]. PathologyOutlines.com; 2002–2024. Disponible en: <https://goo.su/BR0iz>
46. Limaïem F, Khan M, Lotfollahzadeh S. Carcinoma lobulillar de mama. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://goo.su/NczOPp>
47. PathologyOutlines. Classic invasive lobular carcinoma of breast [Internet]. Disponible en: <https://goo.su/BR0iz>
48. Limaïem F, Khan M, Lotfollahzadeh S. Carcinoma lobulillar de mama. En: StatPearls. Treasure Island (FL): Disponible en: <https://goo.su/NczOPp>
49. Aurora Health Care. Medullary breast cáncer [Internet]. Milwaukee (WI): Aurora Health Care. Disponible en: <https://goo.su/TASls>
50. Secretaría de Salud. Compendio de anatomía patológica de la glándula mamaria. 1ª ed. México, D.F.: Secretaría de Salud; 2002. Disponible en: <https://n9.cl/x9mzp>
51. Rodríguez-Rubio C, Pérez I. Cáncer de mama: clasificación histológica, biología molecular y estadificación [presentación en Internet]. Granada: Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Obstetricia y Ginecología; 2017. Disponible en PDF.
52. Cáncer inflamatorio de seno (mama) [Internet]. Cancer.gov. 2012. Disponible en: <https://n9.cl/mk5iu>
53. Recursos sobre el cáncer de OncoLink, tratamiento, investigación, afrontamiento, ensayos clínicos, prevención. Cómo comprender su informe de patología: Cáncer de seno [Internet]. Oncolink.org. Disponible en: <https://goo.su/5d4XZ6W>

54. Histologic grading [Internet]. Pathologyoutlines.com. Disponible en: <https://n9.cl/pay3g>
55. American Cancer Society. Grados del cáncer de seno [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2024. Disponible en: <https://n9.cl/sroag>
56. DePolo J. Grados del cáncer de mama: comparación entre células cancerosas y células sanas [Internet]. Breastcancer.org. Breastcancer.org; 2023. Disponible en: <https://n9.cl/vm0hy>
57. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Cáncer de mama: Cambios importantes en el manual de estadificación del cáncer, octava edición, del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer. CA Cancer J Clin [Internet]. 2017;67(4):290–303. Disponible en: <https://goo.su/Vy4vzX>
58. Estadios del Cáncer de Mama [Internet]. gpp. [citado el 6 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://goo.su/iOJY8>
59. Sistema. Cáncer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2025. Disponible en: <https://goo.su/KTIamJ>
60. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM). Monografía SESPM 2017 [Internet]. Madrid: SESPM; 2017. Disponible en: <https://goo.su/HtNPb>
61. Revista Argentina de Mastología. Los linfocitos estromales intratumorales (TILs) como factor pronóstico en tumores primarios de mama Triple Negativos. Rev Argent Mastología. 2018. Disponible en: <https://goo.su/k0yRu>
62. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruner G, et al. Evaluación de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) en cáncer de mama: recomendaciones de un Grupo de Trabajo Internacional sobre TIL, 2014. Ann Oncol [Internet]. 2015;26(2):259–71. Disponible en: <https://goo.su/nWfjhC>

63. Dushyanthen S, Beavis PA, Savas P, Teo ZL, Zhou C, Mansour M, et al. Relevancia de los linfocitos infiltrantes de tumores en el cáncer de mama. BMC Med [Internet]. 2015;13(1):202. Disponible en: <https://goo.su/kHCr8>
64. Anderson J, Rolls G, Westra S. Inmunohistoquímica: Visión general y pasos a seguir para una mejor tinción IHC [Internet]. Leicabiosystems.com. Leica Biosystems; 2019. Disponible en: <https://n9.cl/944juh>
65. Cuba Cisneros BM. Cáncer de mama según inmunohistoquímica con relación al tratamiento y supervivencia global. [tesis de segunda especialidad]. Lima (PE): Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana; 2019.
66. Breastcancer.org. Análisis de inmunohistoquímica (IHQ) [Internet]. Ardmore (PA): Breastcancer.org; 2024. Disponible en: <https://n9.cl/rbogj>
67. Navarro JM, Castro CS. Inmunohistoquímica en cáncer de mama. Herramienta necesaria hoy [Internet]. Medigraphic.com. Disponible en: <https://n9.cl/53evj>
68. ER-positive breast cancer: Symptoms, treatment & prognosis [Internet]. Cleveland Clinic. 2024. Disponible en: <https://n9.cl/alfox>
69. Tipos de cáncer de mama: qué significa tu tipo [Internet]. Mayo Clinic. Disponible en: <https://n9.cl/hfl8m>
70. ASCO/CAP HER2. Guías ASCO/CAP HER2-2018; aprobado 12 feb 2020 [Internet]. SESP. 2020 Feb 12. Disponible en: <https://goo.su/uGCLCT>
71. PathologyOutlines.com. Breast – HER2. [Internet]. Disponible en: <https://n9.cl/w97ra>
72. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology* [Internet]. 2009 Jun 17. Disponible en: <https://goo.su/Lwvsv>

73. García-Redondo M, Pareja López Á, López Ruiz N, Rodríguez Alonso JM. Cáncer de mama: nueva clasificación molecular. Rev Senol Patol Mamar [Internet]. 2023. Disponible en: <https://n9.cl/u89at8>
74. Cáncer de mama luminal B: qué es y tratamientos [Internet]. Disponible en: <https://n9.cl/hhah4>
75. Picazo JP, Rosenthal JL, Aguilar LAJ, Núñez C. Cáncer de mama: una visión general. Acta Médica Grupo Ángeles [Internet]. 2021. Disponible en: <https://n9.cl/ys8k2>
76. Gómez-Rázuri K, Abad-Licham M, Astigueta J, Moreno J. Breast cancer in northern Perú: molecular subtypes and HER2 low. Rev Perú Med Exp Salud Publica [Internet]. 2024. Disponible en: <https://n9.cl/0thpwx>
77. PR (progesterone receptor) total Allred score [Internet]. Translate.goog. Disponible en: <https://n9.cl/vxk4u>
78. PR (progesterone receptor) total Allred score [Internet]. Cancer.gov. Disponible en: <https://n9.cl/4ncio>
79. Menon G, Alkabban FM, Ferguson T. Cáncer de mama. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://goo.su/uOYf>
80. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Núñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. Breast Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Aug 6. Disponible en: <https://goo.su/NthOJ6>
81. Cáncer de mama luminal A y luminal B: Diferencias y tratamientos – Onkos [Internet]. Onkos.pe. Disponible en: <https://goo.su/Ra3rq>

82. Ferrara N. Comprensión del cáncer de mama triple negativo y su tratamiento [Internet]. Blog del Centro Integral del Cáncer de Mayo Clinic. 2024. Disponible en: <https://goo.su/6ALQjK>
83. Narváez M. Método deductivo: Qué es y cuál es su importancia [Internet]. PreguntaPro. 2022. Disponible en: <https://goo.su/3buSE9o>
84. Ortega C. Investigación cuantitativa. Qué es y cómo realizarla [Internet]. PreguntaPro. 2017. Disponible en: <https://goo.su/zjkxmsw>
85. Ortega C. Investigación aplicada: Definición, tipos y ejemplos [Internet]. PreguntaPro. 2022. Disponible en: <https://goo.su/TVASZyA>
86. Velázquez A. Investigación no experimental: Qué es, características, ventajas y ejemplos [Internet]. PreguntaPro. 2018. Disponible en: <https://goo.su/Mf8jVP>
87. Ortega C. ¿Qué es el muestreo por conveniencia? [Internet]. PreguntaPro. 2018. Disponible en: <https://www.questionpro.com/blog/es/muestreo-por-conveniencia/>
- 88.

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

Título de investigación: “MARCADORES INMUNOHISTOQUIMICOS Y SU RELACION CON EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA EN PACIENTES DEL HOSPITAL SANTA ROSA, LIMA 2024”

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA
Problema General ¿Cuál es la relación entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento de cáncer de mama en pacientes del Hospital Santa Rosa, Lima 2024?	Objetivo General Determinar la relación entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento de cáncer de mama en pacientes del Hospital Santa Rosa, Lima 2024.	Hipótesis General Hipótesis Alterna (Hi) Existe una relación significativa entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento de cáncer de mama.	Variable 1 Marcadores Inmunohistoquímicos	Método de la investigación Deductivo Enfoque de la investigación Cuantitativo Tipo de investigación Aplicada Diseño de la investigación No experimental de corte transversal, con alcance descriptivo. Población: Estuvo conformada por 85 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. Muestra: Se utilizó toda la población, por lo cual no fue necesario efectuar un cálculo muestral. Muestreo: No probabilístico por conveniencia
Problemas específicos ¿Cuál es la frecuencia de expresión de marcadores inmunohistoquímicos en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024?	Objetivos específicos Identificar la frecuencia de expresión de los marcadores inmunohistoquímicos en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024	Hipótesis nula (H0) No existe una relación significativa entre los marcadores inmunohistoquímicos y el tratamiento de cáncer de mama	Variable 2 Cáncer de mama	
¿Cuál es la relación entre la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y la edad en pacientes mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Santa Rosa, 2024?	Describir la relación entre la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y la edad en pacientes mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024	Hipótesis Especificas Existe una frecuencia significativa de la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos en relación con los subtipos moleculares Luminal A y Luminal B en mujeres con cáncer de mama		
¿Cuál es la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos en la elección del tratamiento adecuado para las mujeres diagnosticadas con carcinoma mamario atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024?	Analizar la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos en la elección del tratamiento adecuado para las mujeres diagnosticadas con carcinoma mamario atendidas en el Hospital Santa Rosa, Lima 2024.	- Existe una relación significativa entre la edad de las pacientes con cáncer de mama y la expresión de marcadores inmunohistoquímicos como los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y HER-2. - La expresión de los marcadores inmunohistoquímicos influye significativamente en la elección del tratamiento adecuado para las mujeres diagnosticadas con carcinoma mamario.		

Anexo 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

	INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS	
FORMULARIO.....	MARCADORES INMUNOHISTOQUIMICOS Y SU RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES DEL HOSPITAL SANTA ROSA, LIMA 2024	
La presente ficha de recolección de datos, registra la información obtenida de pacientes en la base de datos respecto al tema de investigación		
1. DATOS GENERALES		
Género:		
Edad () años		
2.- DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO (MARCAR CON UNA X)		
Tipos de carcinoma		
- Carcinoma ductal infiltrante	☐	
- Carcinoma lobulillar infiltrante	☐	
- Carcinoma ductal in situ	☐	
- Carcinoma lobulillar in situ	☐	
- Otros	☐	
3.- SITIO ANATÓMICO		
- Derecha	☐	
- Izquierda	☐	
- Bilateral	☐	
4.- CUADRANTES		
- Cuadrante superior interno de la mama	☐	
- Cuadrante inferior interno de la mama	☐	
- Cuadrante superior externo de la mama	☐	
- Cuadrante inferior externo de la mama	☐	
- Prolongación ganglionar de la mama	☐	
- Lesión de sitios continuos de la mama	☐	
5.- GRADO HISTOLOGICO		
- Grado I	☐	
- Grado I	☐	
- Grado III	☐	

4 ESTADIFICACION (TNM)	
T (Tamaño tumoral)	
- T0	☐
- T1	☐
- T2	☐
- T3	☐
- T4	☐
N (Nódulos)	
- N0	☐
- N1	☐
- N2	☐
M (Metástasis)	
- M0	☐
- M1	☐
7.- ESTADIO CLINICO	
Estadio I	
- IA	☐
- IB	☐
Estadio II	
- IIA	☐
- IIB	☐
Estadio III	
- IIIA	☐

Anexo 3: Validación del instrumento

DOCUMENTOS PARA VALIDAR LOS INSTRUMENTOS DE MEDICION A TRAVES DE JUICIO DE EXPERTOS

CARTA DE PRESENTACION

Magister/Doctor.....

Presente

Asunto: VALIDACION DE INSTRUMENTOS A TRAVES DE JUICIO DE
EXPERTOS

Es muy grato comunicarme con usted para expresarle mi saludo y, asimismo, hacer de su conocimiento que siendo estudiante de la escuela de Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica requiero validar los instrumentos a fin de recoger la información necesaria para desarrollar mi investigación, con la cual optaré la licenciatura.

El título de mi proyecto de investigación “MARCADORES INMUNOHISTOQUIMICOS Y SU RELACION CON EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA EN PACIENTES DEL HOSPITAL SANTA ROSA, LIMA 2024” y debido a que es imprescindible contar con la aprobación de docentes especializados para aplicar los instrumentos en mención, he considerado conveniente recurrir a usted, ante su connotada experiencia en temas de Ciencias de la salud.

El expediente de validación que le hago llegar contiene:

- Carta de presentación
- Definiciones conceptuales de las variables y dimensiones
- Matriz de operacionalización de variables

- Certificado de validez de contenido de los instrumentos

Expresándole los sentimientos de respeto y consideración, me despido de usted, no sin antes agradecer por la atención que dispense a la presente.

Atentamente.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Lucía De Fátima', is written over a horizontal line.

Lucía De Fátima Fano Merino

DNI: 71989073

DEFINICION CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES Y DIMENSIONES

Variable 1: Marcadores inmunohistoquímicos

Definición operacional: Se registrará según la positividad o negatividad de los marcadores.

Dimensiones de las variables

- Receptor de estrógeno
- Receptor de progesterona
- Her-2
- Ki67

Variable 2: Cáncer de mama

Definición operacional: Se considerará cáncer de mama a toda paciente con diagnóstico confirmado mediante estudio histopatológico e inmunohistoquímico.

Dimensiones de las variables

- Diagnóstico histopatológico
- Subtipo molecular
- Localización anatómica
- Características clínicas
- Características patológicas
- Grado histológico
- Esquema de tratamiento

**MARCADORES INMUNOHISTOQUIMICOS Y SU RELACION CON EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA EN PACIENTES
DEL HOSPITAL SANTA ROSA, LIMA 2024**

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
	Variable 1: Marcadores inmunohistoquímicos							
	DIMENSIÓN 1: Receptor de estrógeno	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
1	Porcentaje de células positivas							
2	Intensidad de tinción							
3	Score Allred							
	DIMENSIÓN 2: Receptor de progesterona	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
4	Porcentaje de células positivas							
5	Intensidad de tinción							
6	Score Allred							
	DIMENSIÓN 3: Her-2	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
7	Porcentaje de células positivas							
8	Intensidad de tinción							
9	Score Allred							
	Dimensión 4: Ki67	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
10	Porcentaje de células positivas							
11	Intensidad de tinción							

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
	Variable 2: Cáncer de mama							
	DIMENSIÓN 1: Diagnóstico histopatológico	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
1	Presencia de neoplasia maligna							
	DIMENSIÓN 2: Subtipo molecular	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
2	Clasificación según inmunohistoquímica							
	DIMENSIÓN 3: Localización anatómica	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
3	Derecha							
4	Izquierda							
5	Bilateral							
	DIMENSION 4: Características clínicas	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
6	Edad							
7	Estadio clínico							
	DIMENSION 5: Características patológicas	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
8	Tipo histológico							
	DIMENSION 6: Esquema de tratamiento							

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

Opinión de aplicabilidad: Aplicable [] Aplicable después de corregir [] No aplicable []

Apellidos y nombres del juez validador. Dr./ Mg:

Especialidad del validador:

.....

.....de.....del 20....

1.Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

2.Relevancia: El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.

3.Claridad: Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

.....

Firma del Experto Informante

JUEZ 1: Dr. JUSTO ANGELO ASCARZA GALLEGOS

MARCADORES INMUNOHISTOQUIMICOS Y SU RELACION CON EL TRATAMIENTO EN PACIENTES MUJERES CON CANCER DE MAMA ATENDIDAS EN EL HOSPITAL SANTA ROSA, LIMA DURANTE EL PERIODO ENERO – DICIEMBRE 2024

Nº	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
	Variable 1: Marcadores inmunohistoquímicos							
	DIMENSION 1: Receptor de estrógeno	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
1	Porcentaje de células positivas	X		X		X		
2	Intensidad de tinción	X		X		X		
3	Score Allred	X		X		X		
	DIMENSION 2: Receptor de progesterona	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
4	Porcentaje de células positivas	X		X		X		
5	Intensidad de tinción	X		X		X		
6	Score Allred	X		X		X		
	DIMENSION 3: Her-2	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
7	Porcentaje de células positivas	X		X		X		
8	Intensidad de tinción	X		X		X		
9	Score Allred	X		X		X		
	Dimensión 4: Ki67	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
10	Porcentaje de células positivas	X		X		X		
11	Intensidad de tinción	X		X		X		
12	Score Allred	X		X		X		

Nº	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
	Variable 2: Tipo de tratamiento recibido							
	DIMENSIÓN 1: Tratamiento quirúrgico	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
1	Tipo de cirugía	X		X		X		
2	Presencia de tratamiento	X		X		X		
	DIMENSIÓN 2: Quimioterapia Neoadyuvante	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
3	Aplicación de la quimioterapia antes de la cirugía	X		X		X		
4	Número de sesiones aplicadas	X		X		X		
	DIMENSIÓN 3: Quimioterapia Adyuvante	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
5	Aplicación de la quimioterapia posterior a la cirugía	X		X		X		
6	Número de sesiones aplicadas	X		X		X		
	DIMENSION 4: Terapia hormonal	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
7	Uso de terapia hormonal	X		X		X		
	DIMENSION 5: Radioterapia	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
8	Aplicación de radioterapia	X		X		X		
9	Número de sesiones	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

Opinión de aplicabilidad: Aplicable [☒] Aplicable después de corregir [☐] No aplicable [☐]

Apellidos y nombres del juez validador. Dr./ Mg: Ascarza Gallegos Justo Angelo

Especialidad del validador: Doctor en Ciencias de la Educación

08 de julio del 2025

1.Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

2.Relevancia: El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.

3.Claridad: Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión


.....
Firma del Experto Informante

JUEZ 2: MG. LUIS ALBERTO QUINTANA ALFARO

MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS Y SU RELACION CON EL TRATAMIENTO EN PACIENTES MUJERES CON CANCER DE MAMA ATENDIDAS EN UN HOSPITAL DE LIMA DURANTE EL PERIODO ENERO – DICIEMBRE 2024

Nº	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
	Variable 1: Marcadores inmunohistoquímicos							
	DIMENSIÓN 1: Receptor de estrógeno	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
1	Porcentaje de células positivas	X		X		X		
2	Intensidad de tinción	X		X		X		
3	Score Allred	X		X		X		
	DIMENSIÓN 2: Receptor de progesterona	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
4	Porcentaje de células positivas	X		X		X		
5	Intensidad de tinción	X		X		X		
6	Score Allred	X		X		X		
	DIMENSIÓN 3: Her-2	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
7	Porcentaje de células positivas	X		X		X		
8	Intensidad de tinción	X		X		X		
9	Score Allred	X		X		X		
	Dimensión 4: Ki67	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
10	Porcentaje de células positivas	X		X		X		
11	Intensidad de tinción	X		X		X		
12	Score Allred	X		X		X		

Nº	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
	Variable 2: Tipo de tratamiento recibido							
	DIMENSIÓN 1: Tratamiento quirúrgico	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
1	Tipo de cirugía	X		X		X		
2	Presencia de tratamiento	X		X		X		
	DIMENSIÓN 2: Quimioterapia Neoadyuvante	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
3	Aplicación de la quimioterapia antes de la cirugía	X		X		X		
4	Número de sesiones aplicadas	X		X		X		
	DIMENSIÓN 3: Quimioterapia Adyuvante	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
5	Aplicación de la quimioterapia posterior a la cirugía	X		X		X		
6	Número de sesiones aplicadas	X		X		X		
	DIMENSION 4: Terapia hormonal	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
7	Uso de terapia hormonal	X		X		X		
	DIMENSION 5: Radioterapia	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
8	Aplicación de radioterapia	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

Opinión de aplicabilidad: Aplicable ☒ Aplicable después de corregir ☐ No aplicable ☐

Apellidos y nombres del juez validador. Dr./ Mg: Quintana Alfaro, LUIS ALBERTO

Especialidad del validador:

Magister

10 de 07 del 2025

1.Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

2.Relevancia: El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.

3.Claridad: Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión


Firma del Experto Informante

JUEZ 3: LUIS ALFREDO, CAPCHA AGUILAR

MARCADORES INMUNOHISTOQUIMICOS Y SU RELACION CON EL TRATAMIENTO EN PACIENTES MUJERES CON CANCER DE MAMA ATENDIDAS EN UN HOSPITAL DE LIMA DURANTE EL PERIODO ENERO – DICIEMBRE 2024

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
	Variable 1: Expresión de marcadores inmunohistoquímicos							
	DIMENSIÓN 1: Receptor de estrógeno	SI ✓	NO	SI ✓	NO	SI ✓	NO	
1	Porcentaje de células positivas	✓		✓		✓		
2	Intensidad de tinción	✓		✓		✓		
3	Score Allred	✓		✓		✓		
	DIMENSIÓN 2: Receptor de progesterona	SI ✓	NO	SI ✓	NO	SI ✓	NO	
4	Porcentaje de células positivas	✓		✓		✓		
5	Intensidad de tinción	✓		✓		✓		
6	Score Allred	✓		✓		✓		
	DIMENSIÓN 3: Her-2	SI ✓	NO	SI ✓	NO	SI ✓	NO	
7	Porcentaje de células positivas	✓		✓		✓		
8	Intensidad de tinción	✓		✓		✓		
9	Score Allred	✓		✓		✓		
	Dimensión 4: Ki67	SI ✓	NO	SI ✓	NO	SI ✓	NO	
10	Porcentaje de células positivas	✓		✓		✓		
11	Intensidad de tinción	✓		✓		✓		
12	Score Allred	✓		✓		✓		

N°	DIMENSIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
	Variable 2: Tipo de tratamiento recibido							
	DIMENSIÓN 1: Tratamiento quirúrgico	SI ✓	NO	SI ✓	NO	SI ✓	NO	
1	Tipo de cirugía	✓		✓		✓		
2	Presencia de tratamiento	✓		✓		✓		
	DIMENSIÓN 2: Quimioterapia Neoadyuvante	SI ✓	NO	SI ✓	NO	SI ✓	NO	
3	Aplicación de la quimioterapia antes de la cirugía	✓		✓		✓		
4	Número de sesiones aplicadas	✓		✓		✓		
	DIMENSIÓN 3: Quimioterapia Adyuvante	SI ✓	NO	SI ✓	NO	SI ✓	NO	
5	Aplicación de la quimioterapia posterior a la cirugía	✓		✓		✓		
6	Número de sesiones aplicadas	✓		✓		✓		
	DIMENSION 4: Terapia hormonal	SI ✓	NO	SI ✓	NO	SI ✓	NO	
7	Uso de terapia hormonal	✓		✓		✓		
	DIMENSION 5: Radioterapia	SI ✓	NO	SI ✓	NO	SI ✓	NO	
8	Aplicación de radioterapia	✓		✓		✓		
9	Número de sesiones							

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

SIN OBSERVACIONES

Opinión de aplicabilidad: Aplicable ☒ Aplicable después de corregir ☐ No aplicable ☐

Apellidos y nombres del juez validador. Dr./ Mg: CAPCHA AGUIAR, LUIS ALFREDO

Especialidad del validador:

BIOTECNOLOGÍA

10 de 07 del 2025

1. **Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

2. **Relevancia:** El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.

3. **Claridad:** Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión


Firma del Experto Informante

Anexo 5: Aprobación del Comité de Ética



COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA E INTEGRIDAD CIENTÍFICA

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Lima, 02 de diciembre del 2025

Autor Responsable:

LUCÍA DE FÁTIMA FANO MERINO

Exp. Nº: 2862-2025

De mi consideración:

Es grato expresarle mi cordial saludo y a la vez informarle que el Comité Institucional de Ética e Integridad Científica (CIEIC) de la Universidad Privada Norbert Wiener evaluó y **APROBÓ** el siguiente proyecto de investigación:

Proyecto Titulado: "MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS Y SU RELACION CON EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES DEL HOSPITAL SANTA ROSA, LIMA 2024".

Versión Nro. 2, aprobada por el asesor en fecha 08/11/ 2025.

El cual tiene como Autor(es) a:

LUCÍA DE FÁTIMA FANO MERINO

La **APROBACIÓN** otorgada comprende la verificación del cumplimiento de las buenas prácticas éticas, la adecuada evaluación del balance riesgo/beneficio, la idoneidad del equipo de investigación y la garantía de confidencialidad en el manejo de los datos, entre otros aspectos éticos y metodológicos pertinentes.

El investigador deberá considerar los siguientes puntos detallados a continuación:

- La aprobación otorgada por el CIEIC tiene una **vigencia de veinticuatro (24) meses** contados desde la fecha de emisión del presente documento. Esta vigencia es exclusiva para los procedimientos éticos revisados por el Comité y no sustituye ni aplica a los trámites administrativos ante la Oficina de Grados y Títulos.
- La constancia de aprobación por el CIEIC **no garantiza** la aceptación por parte de las instituciones en las que se planea realizar la investigación.
- En caso de requerir una **enmienda**, entendida como una modificación menor que **no altera de manera sustantiva** el proyecto aprobado, esta deberá ser presentada al CIEIC y no podrá ejecutarse sin su aprobación previa. **Cualquier cambio sustantivo deberá tramitarse como proyecto nuevo** ante el CIEIC.

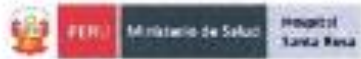
Es cuanto informo a usted para su conocimiento y fines pertinentes.

Atentamente,



Mg. Angélica Karina Múñoz Galarreta
Presidente
Comité Institucional de Ética e Integridad Científica
Universidad Privada Norbert Wiener

Anexo 6: Carta de aprobación de la institución para la recolección de datos



"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

Pueblo Libre, 19 de enero 2026

Dr: Nazario Ortiz Muchotrigo
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica.

Alumna: Lucia de Fátima Fano Merino

Asunto: Autorización de ejecución de trabajo de investigación.

ReF. "MARCADORES INMUNOHISTOQUIMICA Y SU RELACION CON EL TRATAMIENTO DE
CANCER DE MAMA EN PACIENTES DEL HOSPITAL SANTA ROSA, LIMA, 2024".

De mi mayor consideración;

Me dirijo a usted para saludarlo cordialmente y en relación a la solicitud de autorización para ejecución del proyecto de investigación, titulado "MARCADORES INMUNOHISTOQUIMICA Y SU RELACION CON EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA EN PACIENTES DEL HOSPITAL SANTA ROSA, LIMA, 2024". Teniendo la opinión favorable del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Santa Rosa, autoriza la realización del trabajo de investigación antes mencionado.

Es preciso señalar, que el mencionado proyecto de investigación estará, bajo la asesoría y supervisión del Lic. CARLOS HUGO GARCIA VASQUEZ, Tecnólogo Medico en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica quien se compromete como tutor a custodiar el cumplimiento de las normas institucionales y éticas del Hospital, hacer el seguimiento en la ejecución del trabajo de investigación y garantizar la entrega de un ejemplar del informe final.

Sin otro particular, hago propicia la oportunidad para expresarle mi especial consideración.

Muy atentamente.


D. C. NAZARIO ORTIZ MUCHOTRIGO
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Santa Rosa

INDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Procedimiento para la tinción Inmunohistoquímica

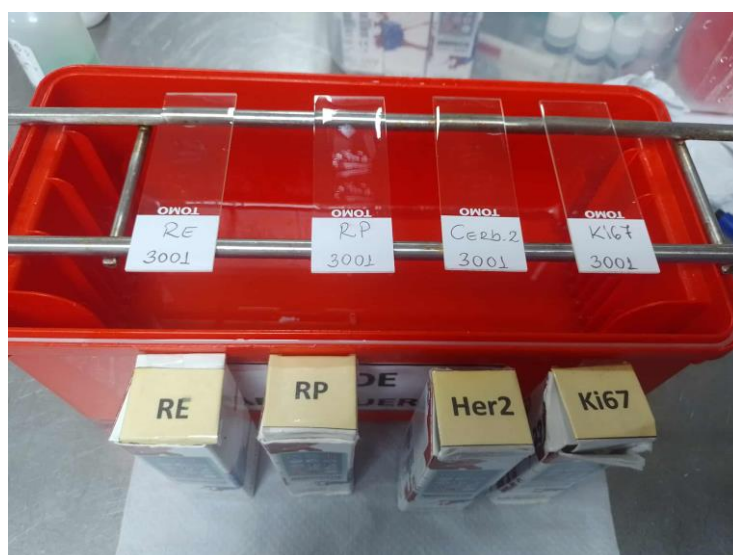
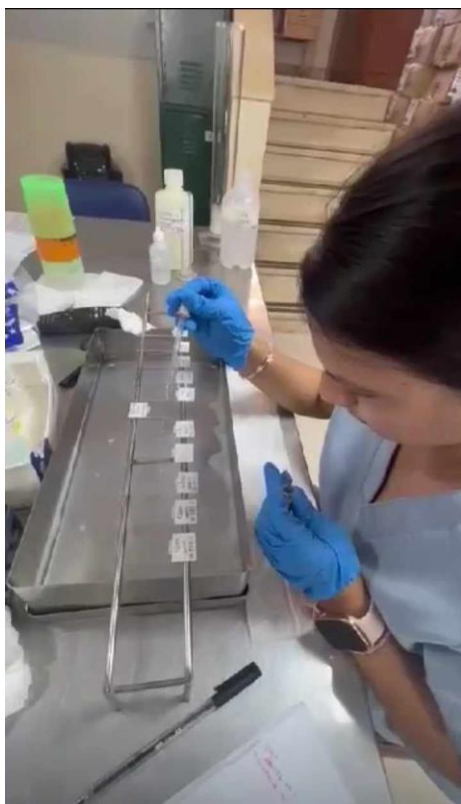


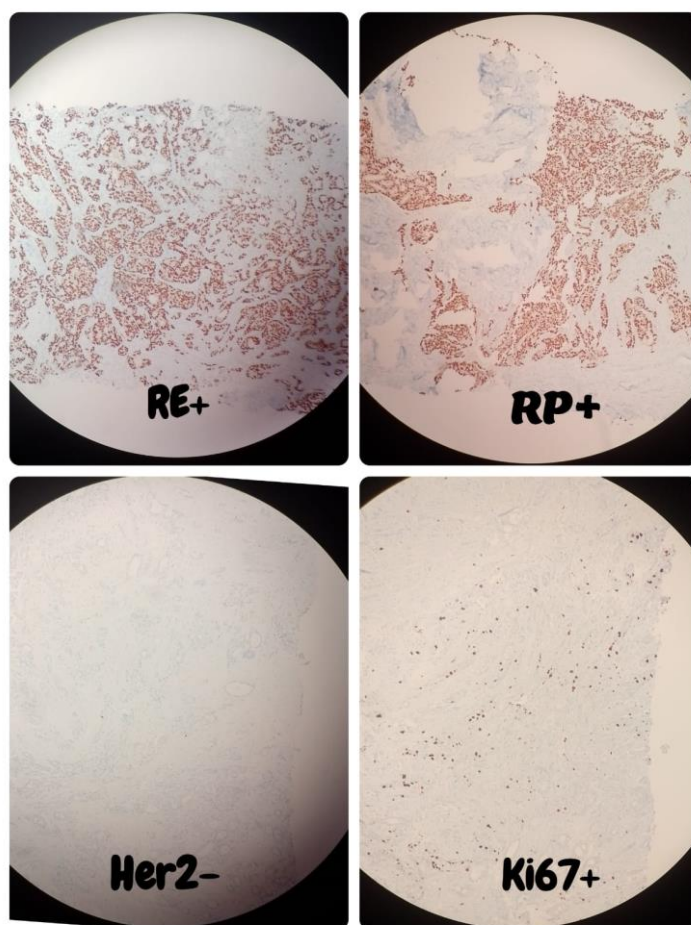
Figura 3: Anticuerpos para la tinción inmunohistoquímica (Receptor de estrógeno, progesterona, Her-2 y Ki67)



Figura 4: Láminas coloreadas con la tinción de inmunohistoquímica



Figura 5: Tinción de inmunohistoquímica (Panel de mama)



17% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto citado
- Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

Fuentes principales

- 14%  Fuentes de Internet
- 4%  Publicaciones
- 14%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Fuentes principales

- 14% Fuentes de Internet
- 4% Publicaciones
- 14% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Internet	repositorio.uwiener.edu.pe	3%
2	Trabajos entregados	Universidad Católica de Santa María on 2026-03-18	2%
3	Internet	www.gamo-smeo.com	<1%
4	Publicación	H. Önnér, N. Coskun, M. Erol, M.İ.E. Karanis. "Asociación de características de text...	<1%
5	Internet	repositorio.unan.edu.ni	<1%
6	Internet	www.coursehero.com	<1%
7	Internet	ciencialatina.org	<1%
8	Trabajos entregados	Universidad de San Martín de Porres on 2020-08-19	<1%
9	Internet	renati.sunedu.gob.pe	<1%
10	Internet	repositorio.undc.edu.pe	<1%
11	Publicación	Guillermo Cerna, David Mendoza Cordova, Wendy Jacqueline Palacios Rodriguez...	<1%