



Universidad
Norbert Wiener

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA ACADÉMICO DE TECNOLOGÍA MÉDICA EN
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HISTOTECNOLOGÍA**

Trabajo Académico

Precisión diagnóstica de la inmunohistoquímica en la identificación de cáncer
de mama her2 positivo, essalud tacna, 2026-2028

**Para optar el Título de
Especialista en Histotecnología**

Presentado por:

Autora: Huanca Cárdenas, Dayana Francesca


Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4983-0059>

Asesor: Dr. Navarrete Mejía, Pedro Javier

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9809-6789>

Lima – Perú

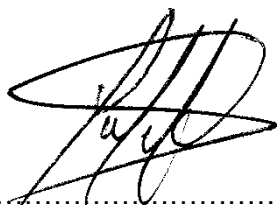
2025

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

Yo, Huanca Cárdenas, Dayana Francesca, 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 académico “PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA EN LA IDENTIFICACIÓN DE CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO, ESSALUD TACNA, 2026-2028” Asesorado por el docente: Dr. Pedro Javier Navarrete Mejía, DNI: 06796414, ORCID: 0000-0002-9809-6789 tiene un índice de similitud de 14 (catorce) % con código oid::: 14912:512672517 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.



.....
 Dayana Francesca Huanca Cárdenas
 DNI: 72545010



.....
 Dr. Pedro Javier Navarrete Mejía
 DNI: 06796414

Lima, 13 de octubre de 2025

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	10
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	12
1.2.1. Problema general	12
1.2.2. Problemas específicos.....	12
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	13
1.3.1. Objetivo general.....	13
1.3.2. Objetivos específicos	13
1.4. JUSTIFICACIÓN	14
1.4.1. Justificación Teórica	14
1.4.2. Justificación Práctica	14
1.4.3. Justificación Metodológica	15
1.4.4. Justificación Social	15
1.5. DELIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	16
1.5.1. Temporal.....	16
1.5.2. Espacial.....	16
1.5.3. Recursos.....	16

1.6.	DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	17
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO		18
2.1.	ANTECEDENTES	18
2.1.1.	Internacionales	18
2.1.2.	Nacionales.....	23
2.2.	BASES TEÓRICAS.....	24
2.2.1.	Inmunohistoquímica	24
2.2.2.	Hibridación in situ fluorescente (FISH).....	27
2.2.3.	Proteína HER2	28
2.2.4.	Cáncer de mama.....	29
2.2.5.	Precisión diagnóstica	37
2.3.	FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS.....	39
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA		41
3.1.	MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN.....	41
3.2.	ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN	41
3.3.	TIPO DE INVESTIGACIÓN	41
3.4.	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	42
3.5.	POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO	42
3.5.1.	POBLACIÓN.....	42
3.5.2.	MUESTRA	42

3.5.3.	MUESTREO.....	42
3.6.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	43
3.7.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	43
3.8.	VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN.....	44
3.9.	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	44
3.10.	PROCEDIMIENTO DE COLECTA DE DATOS.....	45
3.11.	PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	47
3.12.	PERMISOS O AUTORIZACIÓN INSTITUCIONAL.....	49
3.13.	ASPECTOS ÉTICOS.....	49
CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....		51
4.1.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	51
4.2.	PRESUPUESTO.....	52
CAPÍTULO V: REFERENCIAS.....		53
ANEXOS.....		61

- Autor (es)
 - Nombres y apellidos: Dayana Francesca Huanca Cárdenas
 - Correo electrónico: dafrhc@gmail.com

- Docente/Asesor
 - Nombres y apellidos:

- Información Académica
 - Facultad: Unidad de Posgrado
 - Programa Académico: Laboratorio Clínico
 - Segunda Especialidad en/de: Histotecnología

- Línea y sublínea de investigación
 - Línea: Salud y bienestar
 - Sublínea: Evaluación de Tecnologías sanitarias

- Institución en la que se ejecutará el proyecto: Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna – Perú.

- Título del proyecto: “PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA EN LA IDENTIFICACIÓN DE CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO, ESSALUD TACNA, 2026-2028”

- Resumen

El objetivo principal de esta investigación es evaluar la precisión comparativa de la inmunohistoquímica (IHC) y la hibridación fluorescente in situ (FISH) en la identificación del cáncer de mama HER2 positivo entre los pacientes tratados en EsSalud Tacna desde 2026 hasta 2028. La investigación utilizará una técnica cuantitativa, descriptiva y correlacional, definida por un marco no experimental y transversal. Se llevará a cabo un censo para identificar la población, incluyendo a todos los pacientes diagnosticados con cáncer de mama HER2 positivo en EsSalud Tacna durante el período designado. La recolección de datos se llevará a cabo mediante el examen de los registros clínicos y el análisis de muestras histopatológicas, utilizando ambas técnicas diagnósticas. Después de eso, se utilizará el programa estadístico RStudio para encontrar el coeficiente Kappa de concordancia, sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Se anticipa que la inmunohistoquímica demostrará una concordancia significativa con la hibridación fluorescente in situ, particularmente en casos que exhiben una puntuación IHC de 3+, destacando su importancia clínica como una modalidad diagnóstica accesible y económica. No obstante, se anticipa que FISH mantenga una mayor precisión en situaciones ambiguas (IHC 2+), confirmando así su función confirmatoria. En conclusión, el objetivo de este estudio es reunir evidencia local sólida para ayudar a mejorar los métodos de diagnóstico en EsSalud Tacna. Los hallazgos ayudarán a mejorar la vida de los pacientes, asegurar que las opciones terapéuticas sean más seguras y garantizar que los recursos de salud se utilicen de manera eficiente. Esto será una contribución científica y social significativa para el área.

Palabras clave: Inmunohistoquímica (IHC), Hibridación in situ fluorescente (FISH), HER2 positivo, cáncer de mama y precisión diagnóstica.

- Abstract:

The main objective of this research is to evaluate the comparative accuracy of immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH) in identifying HER2-positive breast cancer among patients treated at EsSalud Tacna from 2026 to 2028. The research will employ a quantitative, descriptive, and correlational approach, defined by a non-experimental, cross-sectional framework. A census will be conducted to identify the population, including all patients diagnosed with HER2-positive breast cancer at EsSalud Tacna during the designated period. Data collection will be carried out by examining clinical records and analyzing histopathological samples, using both diagnostic techniques. After that, the RStudio statistical software will be used to calculate the Kappa coefficient of agreement, sensitivity, specificity, and predictive values. It is anticipated that immunohistochemistry will demonstrate significant agreement with fluorescence in situ hybridization, particularly in cases exhibiting an IHC score of 3+, highlighting its clinical importance as an accessible and cost-effective diagnostic modality. However, FISH is expected to maintain greater accuracy in ambiguous situations (IHC 2+), thereby confirming its confirmatory role. In conclusion, the objective of this study is to gather robust local evidence to help improve diagnostic methods at EsSalud Tacna. The findings will help improve patients' lives, ensure that therapeutic options are safer, and guaranty that healthcare resources are used efficiently. This will be a significant scientific and social contribution to the field.

Keywords: Immunohistochemistry (IHC), fluorescence in situ hybridization (FISH), HER2-positive, breast cancer, and diagnostic accuracy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama continúa siendo una de las principales amenazas para la salud de las mujeres en el mundo, y en el Perú esta realidad se refleja en el aumento constante de diagnósticos y muertes cada año (1). Dentro de sus variantes, el subtipo HER2 positivo ocupa un lugar especial, ya que suele manifestarse con un comportamiento clínico más agresivo (2). Sin embargo, también abre una puerta de esperanza al permitir el uso de terapias específicas como el trastuzumab, capaces de transformar el pronóstico y mejorar la calidad de vida de las pacientes (3). En este contexto, lograr un diagnóstico preciso no es solo un requisito técnico, sino un acto decisivo que puede marcar la diferencia entre un tratamiento efectivo y una oportunidad perdida.

Para identificar la presencia de HER2, la medicina dispone principalmente de dos técnicas: la inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación in situ fluorescente (FISH). La primera ofrece rapidez, accesibilidad y menor costo, mientras que la segunda es considerada la prueba confirmatoria más confiable, aunque no siempre está al alcance de todos los hospitales por sus mayores exigencias técnicas y económicas (4). Esta situación ha generado discusiones en la práctica clínica, sobre todo en regiones como Tacna, donde aún no existe un estudio local que confronte de manera directa la utilidad real de la inmunohistoquímica frente a la FISH.

El presente trabajo responde a esa necesidad y propone una investigación rigurosa en EsSalud Tacna entre 2026 y 2028. Con un enfoque cuantitativo y un análisis censal, busca no solo medir sensibilidad, especificidad y concordancia, sino también generar evidencia que oriente decisiones clínicas inmediatas. Su aporte trasciende lo académico, pues pretende consolidarse como un instrumento práctico para mejorar protocolos diagnósticos, optimizar recursos y, sobre todo, ofrecer a las mujeres de la región una atención más justa, humana y esperanzadora en la lucha contra el cáncer de mama.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama continúa siendo uno de los problemas de salud pública más relevantes a escala global, constituyéndose como una de las principales causas de enfermedad y muerte en la población femenina. De acuerdo con estimaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), cada año se registran más de 491 000 nuevos diagnósticos y alrededor de 106 391 fallecimientos atribuibles a esta neoplasia en la región de las Américas. Datos del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) reflejan que, en América Latina, el cáncer de mama presenta una incidencia del 14,2% y una mortalidad del 7,9%, representando el 28,2% del total de casos oncológicos reportados, que ascienden a 763 410. En el caso específico del Perú, el Ministerio de Salud (MINSA) ha documentado un incremento progresivo en la detección de esta patología, con alrededor de 7,797 casos nuevos y 1,951 defunciones anuales. Ante esta situación, un diagnóstico temprano y preciso es clave para poder mejorar la supervivencia. Además, de poder identificar correctamente el estado HER2 positivo, es especialmente importante porque permite acceder a terapias específicas, tales como el trastuzumab, que han mostrado mejorar notablemente el pronóstico de las pacientes. (5–10). El diagnóstico del estado de la proteína HER2 se realiza principalmente mediante dos técnicas: la inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación in situ fluorescente (FISH). Pese a que ambas técnicas demuestren ser sumamente efectivas, todavía existe una controversia acerca de cuál de estos ofrece la mayor exactitud diagnóstica. Si bien múltiples investigaciones confirman la utilidad de los dos procedimientos, aún no se ha llegado a un acuerdo unánime sobre cuál resulta más fidedigno en poblaciones específicas de pacientes. La IHQ es un método barato y rápido, pero no siempre proporciona resultados claros que necesitan

ser confirmados por FISH, lo cual puede tomar más tiempo y costar más. FISH, por otro lado, no está disponible en todos los entornos de atención médica, aunque se considera la técnica más precisa y confiable. (7,11,12). No se ha realizado ninguna investigación en ESSALUD Tacna que compare con precisión la exactitud, sensibilidad y especificidad de IHC y FISH. La falta de acuerdo sobre la superior fiabilidad de estos procedimientos presenta problemas en la práctica clínica y puede resultar en ambigüedad en la interpretación de los resultados, elevando así el riesgo de diagnóstico erróneo. Esto podría dificultar la elección del mejor tratamiento, lo que reduciría la efectividad del tratamiento y dañaría la calidad de vida de los pacientes y sus posibilidades de supervivencia. Esta investigación tiene como objetivo abordar esta deficiencia proporcionando datos locales específicos del contexto para mejorar la toma de decisiones médicas (7,12–14).

Esta investigación busca determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la inmunohistoquímica (IHC), utilizando los hallazgos de la hibridación fluorescente in situ (FISH) como referencia. Asimismo, evaluará el grado de concordancia entre ambas técnicas, con el fin de establecer su confiabilidad y utilidad clínica en este contexto específico. Los hallazgos que se deriven de este trabajo poseen un alto valor traslacional, ya que estos contribuirán a fundamentar decisiones diagnósticas y terapéuticas más precisas, el de reducir las complicaciones asociadas a diagnósticos incorrectos y, en última instancia, el de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama en la región.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. Problema general

¿Cuál es la precisión diagnóstica de la inmunohistoquímica (IHQ) versus la hibridación in situ fluorescente (FISH) para identificar HER2 positivo en cáncer de mama, EsSalud Tacna, 2026-2028?

1.2.2. Problemas específicos

- 1) ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la inmunohistoquímica (IHQ) para la identificación de HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028?
- 2) ¿Cuáles son los valores predictivos positivo y negativo de la inmunohistoquímica (IHQ) en relación con los resultados obtenidos mediante la hibridación in situ fluorescente (FISH) en pacientes diagnosticados con cáncer de mama HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028?
- 3) ¿Cuál es el grado de concordancia entre los resultados de inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación in situ fluorescente (FISH) en la identificación de HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Objetivo general

Evaluar la precisión diagnóstica de la inmunohistoquímica (IHQ) en comparación con la hibridación in situ fluorescente (FISH) para la identificación de HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028.

1.3.2. Objetivos específicos

- 1) Determinar la sensibilidad y especificidad de la inmunohistoquímica (IHQ) para la identificación de HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028.
- 2) Evaluar los valores predictivos positivo y negativo de la inmunohistoquímica (IHQ) en relación con los resultados obtenidos mediante la hibridación in situ fluorescente (FISH) en pacientes diagnosticados con cáncer de mama HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028.
- 3) Analizar la concordancia entre los resultados de inmunohistoquímica (IHQ) y hibridación in situ fluorescente (FISH) en la identificación de HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028.

1.4. JUSTIFICACIÓN

1.4.1. Justificación Teórica:

La inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación in situ fluorescente (FISH) son dos técnicas clave para identificar el cáncer de mama HER2 positivo, lo que es fundamental para elegir tratamientos específicos y dirigidos. Sin embargo, aún existe debate sobre cuál de estas técnicas ofrece una mayor precisión diagnóstica, especialmente en contextos clínicos como el de ESSALUD Tacna. Existen investigaciones que demuestran la eficacia de las dos técnicas, pero la evidencia aún no es contundente sobre cuál de ellas será la más confiable para ciertos grupos de pacientes. En este sentido, este estudio busca ayudar a dilucidar esta discusión, al proporcionar una evaluación precisa sobre la precisión, sensibilidad y especificidad de ambas técnicas, lo cual servirá para contribuir a mejorar el conocimiento sobre el diagnóstico del cáncer de mama tipo HER2 positivo y sobre sus implicaciones de cara a los tratamientos a implementar en los pacientes.

1.4.2. Justificación Práctica:

Un diagnóstico correcto de los casos HER2 positivos en cáncer de mama, resulta fundamental para establecer un tratamiento en los pacientes afectados por él, ya que estos últimos pueden recibir un tratamiento específico con trastuzumab. Este estudio propone comparar la inmunohistoquímica con la hibridación fluorescente in situ para determinar cuál de las técnicas mencionadas es la de mayor confiabilidad diagnóstica en la población de ESSALUD Tacna. Valiéndose de los resultados que se obtienen en el presente trabajo de investigación, los médicos podrán hacer diagnósticos más acertados, a la vez que podrán disminuir errores en sus decisiones y optimizar el tratamiento en el cáncer de mama. Estos resultados también permitirán sentar las bases de nuevos protocolos de diagnóstico más

eficaces con los que se podrá obtener un mejor pronóstico y la eficiente atención por parte del sistema de salud.

1.4.3. Justificación Metodológica:

Este estudio adoptará un enfoque comparativo, que permitirá analizar la precisión diagnóstica de dos técnicas diferentes, la IHQ y la FISH, dentro del contexto de ESSALUD Tacna. Se evaluarán aspectos clave como la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y la concordancia entre ambas técnicas, lo que proporcionará una visión clara de las fortalezas y debilidades de cada una. Este enfoque metodológico ayudará a validar la IHQ como un instrumento diagnóstico confiable, especialmente dada su accesibilidad, rentabilidad y rapidez en comparación con la FISH, que, aunque precisa, puede no ser universalmente accesible. Los hallazgos de este estudio proporcionarán una base para futuras investigaciones sobre el diagnóstico molecular del cáncer de mama.

1.4.4. Justificación Social:

El diagnóstico temprano y preciso es crucial para aumentar las tasas de supervivencia del cáncer de mama, un problema de salud global. En Perú, especialmente en Tacna, los pacientes de ESSALUD tienen dificultades para obtener buenos diagnósticos. Comparar la precisión de la inmunohistoquímica con la hibridación fluorescente in situ podría mejorar inmediatamente el tratamiento de los pacientes. Detectar con precisión el cáncer de mama HER2 positivo permitiría mejores opciones de tratamiento, disminuyendo las complicaciones y mejorando la calidad de vida. Los hallazgos de la investigación también pueden afectar la toma de decisiones de ESSALUD para mejorar la infraestructura y los servicios de salud.

1.5. DELIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1. Temporal:

Este estudio se llevará a cabo desde 2026 hasta 2028, abarcando una duración de tres años. Este período de tiempo permitirá obtener una muestra representativa de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en ESSALUD Tacna. Este período de tiempo también fue elegido ya que es importante contar con datos actuales que representen las situaciones más recientes de diagnóstico y tratamiento. Esto asegura que los hallazgos sean útiles y relevantes en la situación actual.

1.5.2. Espacial:

La investigación se llevará a cabo únicamente en Tacna, Perú, especialmente en las instalaciones de ESSALUD, una institución de salud pública que atiende a un segmento significativo de la población regional. Esta delimitación geográfica permite que la investigación se concentre en un contexto localizado y proporcione resultados que son inmediatamente relevantes para los pacientes que reciben tratamiento en esta instalación, permitiendo así la aplicación de los hallazgos dentro del mismo entorno.

1.5.3. Recursos:

Los recursos asignados para este estudio se concentrarán en las metodologías diagnósticas de inmunohistoquímica (IHC) e hibridación fluorescente in situ (FISH), que funcionarán como los principales instrumentos para detectar el cáncer de mama HER2 positivo. También se utilizará información médica de ESSALUD Tacna, sujeto a la aprobación de los pacientes, con análisis realizados en los laboratorios de la institución. El estudio se

llevará a cabo dentro de los recursos técnicos y financieros existentes de la institución, restringiendo así la inclusión de enfoques diagnósticos adicionales que no sean viables dentro de las limitaciones definidas.

1.6. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

- Inmunohistoquímica (IHQ): Método diagnóstico que emplea anticuerpos para encontrar proteínas en células, utilizado para detectar HER2 en el cáncer de mama (12).
- Hibridación in situ fluorescente (FISH): Técnica molecular que te permite encontrar y localizar secuencias específicas de ADN en las células. Se utiliza para confirmar la amplificación de HER2 en el cáncer de mama (11).
- HER2 positivo: Refleja la presencia de una cantidad excesiva de la proteína HER2 en células cancerosas, lo que puede influir en el comportamiento del cáncer de mama y en la elección del tratamiento dirigido (8).
- Cáncer de mama: Malignidad que surge de las células mamarias, es una de las principales causas de morbilidad y muerte en mujeres a nivel mundial (8).
- Precisión diagnóstica: Grado en que un método o prueba determina con precisión la presencia o ausencia de una enfermedad; específicamente, la precisión de los procedimientos de IHC y FISH en la detección del cáncer de mama HER2-positivo (13).

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

2.1.1. Internacionales

Varga et al. (2013), se planteó como objetivo el evaluar la estabilidad y la concordancia de los métodos IHQ y FISH para determinar el estado de HER2 en el cáncer de mama. También buscaban determinar si la tasa de positividad de HER2 había cambiado a lo largo de un periodo de 12 años. Realizaron un estudio retrospectivo de control de calidad, se analizó la estabilidad y concordancia de la inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) para la evaluación del estado de HER2 en el cáncer de mama, revisando datos de 7714 ensayos consecutivos a lo largo de 12 años (2001-2012). Los resultados mostraron que la tasa de positividad de HER2 se mantuvo estable con la técnica FISH, pero varió significativamente con la IHQ. Sin embargo, la concordancia entre ambos métodos mejoró notablemente, pasando del 83% al 97%, lo que los autores concluyeron que se debió a la estandarización de los factores preanalíticos y a una mejor interpretación de los resultados. Este hallazgo subraya la importancia de los procedimientos estandarizados para obtener diagnósticos consistentes y fiables en patología oncológica (15).

Farra et al. (2019), tuvieron como objetivo el de evaluar la correlación entre los casos de cáncer de mama con HER2 IHQ 3+ con tinción de epitelio normal (NES) y sus correspondientes resultados de hibridación in situ con fluorescencia (FISH), y sugerir recomendaciones para su interpretación. Revisaron 154 casos de cáncer de mama con HER2 IHQ 3+. Se registraron las NES, junto con otras características clinicopatológicas. La NES se calificó como presente o ausente. Todos los casos del estudio se sometieron a prueba de hibridación in situ (FISH). Todos los casos,

y en particular aquellos con falsos positivos en la IHQ (IHQ positiva, FISH negativa), se examinaron para detectar NES. De los 154 casos, 146 dieron positivo en la prueba FISH (94,8%) y 2 no superaron la prueba FISH (1,3%). Por el contrario, el 22% (34/154) de los casos mostró NES para HER2. De estos 34 casos, 23 (67%) presentaron amplificación FISH, 9 (26%) no la presentaron y 2 no superaron la prueba FISH. Cabe destacar que todos los casos de cáncer de mama con falsos positivos (FISH negativo) mostraron algún grado de positividad en el epitelio mamario normal. Los hallazgos, aunque descriptivos, muestran una asociación muy fuerte entre la NES y los falsos positivos en la IHQ de HER2. Esto confirma la necesidad de evaluar cuidadosamente los cánceres de mama con IHQ positiva para la NES y de establecer un umbral bajo para la prueba confirmatoria mediante FISH (16).

Stocker et al. (2020), tuvieron como objetivo examinar el poder pronóstico de la hibridación in situ (ISH) y la inmunohistoquímica (IHQ) al ser utilizadas en paralelo para determinar el estado de HER2 en el cáncer de mama. En este estudio, analizaron retrospectivamente una amplia cohorte de cáncer de mama con HER2 positivo, analizada mediante hibridación in situ (ISH) con fluorescencia (FISH) e inmunohistoquímica (IHQ) en paralelo en cada caso. Estratificaron los resultados positivos para HER2 mediante FISH e IHQ, considerando la supervivencia global a largo plazo, la supervivencia a 5 años y las tasas de metástasis/recurrencia. Obtuvieron información sobre el estado positivo de HER2 tanto mediante FISH como mediante IHQ en 364 pacientes. Encontraron que el número de pacientes con HER2 positivo y negativo en la prueba FISH fue de 342 y 22, respectivamente. El número de pacientes con HER2 IHC 0/1+, IHC 2+ e IHC 3+ fue de 12, 42 y 310, respectivamente. Entre los pacientes con IHC 3+, 288 fueron positivos en la prueba FISH y 22 negativos. El estado de HER2 determinado por FISH se correlacionó con los resultados clínicos (supervivencia global y metástasis/recurrencia, $p = 0,036$, $p = 0,039$),

mientras que el estado de HER2 determinado por IHC no lo hizo. Los resultados indican que la información pronóstica en el cáncer de mama HER2 positivo también depende de la metodología empleada para determinar la positividad. En esta cohorte, la FISH fue superior a la inmunohistoquímica (IHQ) para determinar el estado positivo de HER2. (17)

Harari et al. (2021). En un estudio comparativo, en donde se evaluó la rentabilidad de dos estrategias de prueba para determinar el estado de HER2 en el cáncer de mama invasivo: la estrategia de prueba dual, que realiza tanto inmunohistoquímica (IHQ) como hibridación in situ con fluorescencia (FISH) en todas las muestras, y la estrategia de prueba refleja, que utiliza FISH solo si los resultados de IHQ son equívocos. El objetivo fue determinar cuál de las dos estrategias era más rentable y eficaz. Para ello, se estableció un modelo de análisis de decisiones utilizando datos de una cohorte institucional de 1247 muestras, y se extrajeron los años de vida ajustados por calidad (AVAC) y los costos de la literatura publicada. Los resultados revelaron que la estrategia de prueba dual, a pesar de ser ligeramente más costosa, fue más efectiva en términos de AVAC. Específicamente, se identificaron casos de discordancia que podrían haber pasado desapercibidos con la estrategia de prueba refleja, incluyendo pacientes IHQ-positivas que resultaron FISH-negativas y un 2% de casos IHQ-negativos que fueron finalmente clasificados como HER2-amplificados por FISH. En conclusión, aunque la prueba refleja fue menos costosa, la estrategia de prueba dual resultó más rentable y beneficiosa para los pacientes al garantizar un diagnóstico más preciso (18).

Thambamroog (2022), tuvo como objetivo evaluar la concordancia entre la inmunohistoquímica (IHC) y la hibridación in situ (ISH) de doble sonda para determinar el estado de HER2 en el cáncer de mama, siguiendo las directrices de la ASCO/CAP de 2018. El estudio se basó en el análisis retrospectivo de 141 casos con resultados de IHC equívocos (2+) y positivos (3+). Los resultados

demonstraron una correlación estadísticamente significativa con una tasa de concordancia del 91.76% en el grupo con IHC positiva (3+), mientras que en el grupo de IHC equívoco (2+) la tasa fue del 37.50%. En conclusión, el estudio confirmó la alta correlación entre IHC positiva (3+) e ISH, lo que sugiere que se podría considerar realizar la prueba de ISH solo en los casos de IHC equívocos (2+), lo cual permitiría disminuir los costos y el tiempo de espera para los pacientes sin comprometer la precisión diagnóstica (19).

Nagarjun et al. (2022), tuvieron como objetivo evaluar la interpretación de FISH de HER2 en el cáncer de mama inflamatorio con resultados de IHC equívocos según las recomendaciones ASCO/CAP de 2018 y comparar los resultados de FISH con el estado del receptor hormonal. Revisaron retrospectivamente los resultados de FISH de 502 casos de cáncer de mama inflamatorio con informe de IHC equívoco entre enero de 2016 y enero de 2022. Los resultados de FISH se clasificaron en cinco grupos según las directrices ASCO/CAP 2018. Las pruebas FISH en casos equívocos de IHC mostraron que 219 (43,6 %) casos fueron clásicos amplificados (positivos) pertenecían al grupo 1, 217 (43,2 %) casos fueron clásicos no amplificados (negativos) cayeron en el grupo 5, 39 (7,8 %) y 02 (0,4 %) pacientes estaban en el grupo 2 (negativo) y grupo 3 (positivo), y 25 (5,0 %) casos estaban en el grupo 4 (negativo). Alrededor del 52,1 y el 49,3 % de los casos con positividad para el receptor de estrógeno y el receptor de progesterona se informaron como HER2 positivos. Entre 502 casos, 25 casos equívocos según las pautas de 2013 se redefinieron como HER2 negativos y 02 (0,4 %) casos informados como positivos se clasificaron como negativos según las pautas actualizadas de 2018. Concluyeron que las directrices revisadas de 2018 son útiles para la identificación precisa del estado de HER2 y para evitar la terapia dirigida en casos no justificados. Las directrices actualizadas de 2018 han eliminado la categoría equívoca de

HER2-FISH, lo que ha eliminado el dilema de manejo en estos casos. Solo el seguimiento clínico a largo plazo determinará la validez de las directrices actualizadas (20).

Shanmugalingam et al. (2023), tuvieron como objetivo analizar la concordancia entre la IHQ y la ISH para la prueba de HER2 con el fin de evaluar el beneficio de repetir la prueba de HER2 en las mismas muestras de cáncer de mama. Se identificaron pacientes diagnosticadas con cáncer de mama invasivo a través del programa BreastScreen NSW Sydney West entre enero de 2018 y diciembre de 2020, y se recopilaron retrospectivamente sus resultados de IHQ e ISH de HER2 en biopsias con aguja gruesa (BAG) y escisiones quirúrgicas (ES). Las muestras con resultados tanto de IHQ como de ISH se analizaron para determinar su concordancia y concordancia mediante valores kappa no ponderados. Los casos con resultados dudosos de IHQ (2+) se excluyeron del análisis de concordancia. En total, se obtuvieron 240 muestras de cáncer de mama invasivo (CNB y SE) con registro de IHQ e ISH. La concordancia entre la IHQ de HER2 y la ISH fue del 100 % (IC del 95 %: 96,2-100 %; $\kappa = 1,00$ ($p < 0,001$)). De los casos con resultados equívocos en la IHQ ($n = 146$), el 94,5 % fueron negativos en la ISH. Se observó una concordancia y coincidencia positivas perfectas entre los resultados inequívocos de IHQ e ISH. Esto refuerza la idea de que la IHQ por sí sola puede utilizarse de forma fiable para evaluar el estado de HER2 en casos inequívocos, de acuerdo con las directrices ASCO/CAP de 2018. (21).

Thanasan et al. (2023), tuvieron como objetivo validar el uso de Inmunohistoquímica (IHQ) sola en comparación con los resultados de la amplificación de HER2 según las directrices ASCO/CAP 2018 en células de cáncer de mama positivas para HER2 diagnosticadas. Realizaron un estudio retrospectivo. Analizaron un total de 510 muestras de tejido de cáncer de mama del Hospital Rajavithi en Bangkok, Tailandia, del 1 de enero de 2022 al 31 de mayo de 2023 mediante IHC, seguida de ISH dual (DISH). Seleccionaron 58 muestras de IHC equívocas (puntaje 2+) y 98

muestras de IHC positivas (puntaje 3+) para analizar los valores diagnósticos comparándolos con los resultados de la amplificación de HER2. Encontraron que el puntaje de IHC de HER2 concordaba con la amplificación de HER2 con una sensibilidad del 87,96%, una especificidad del 93,75%, un valor predictivo positivo del 96,94%, un valor predictivo negativo del 77,59%, una razón de verosimilitud positiva de 14,07, una razón de verosimilitud negativa de 0,13 y una precisión del 89,74%. Los resultados prometedores sugieren que un resultado positivo en la prueba de IHC (puntaje 3+) podría ser potencialmente independiente para pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento anti-HER2, incluso sin confirmación DISH. (22)

Beech et al. (2025), Investigó cómo la ISH dirigida por IHC 2+ resuelve hallazgos ambiguos de HER2. Querían ver si este conteo adicional impactaba el diagnóstico (amplificado o no amplificado) y si afectaba el tratamiento. Las recomendaciones de ASCO/CAP de 2018 exigen un conteo adicional de hibridación in situ (ISH) guiado por inmunohistoquímica (IHC) 2+ para aclarar hallazgos equívocos de HER2 en el cáncer de mama. La evaluación retrospectiva examinó los efectos de este cambio. Los investigadores examinaron datos de casos equívocos (grupos 2, 3 y 4) que necesitaban un conteo de ISH guiado por IHC según las recomendaciones de 2018. Los hallazgos mostraron que el conteo de ISH guiado por IHC afecta la proporción HER2/CEP17 y el conteo de señales celulares, cambiando a menudo la categorización final del estado de amplificación de HER2. Las situaciones ambiguas se abordaron utilizando esta estrategia, cambiando las recomendaciones de terapia para un subconjunto de pacientes. El resultado clave fue que la ISH guiada por IHQ es necesaria para un diagnóstico preciso y tratamientos adecuados, a pesar de la complejidad del proceso (23).

2.1.2. Nacionales

Después de la revisión no se encontraron investigaciones nacionales.

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica (IHC) es un método biomolecular esencial en histología y patología, destinado a detectar y localizar ciertas proteínas, o antígenos, dentro de las células y tejidos. Este método se basa en la idea de que un anticuerpo y su antígeno complementario solo pueden reconocerse de una manera muy específica y selectiva. En resumen, la IHC emplea anticuerpos con etiquetas para mostrar dónde se encuentran las moléculas de interés, lo que permite verlas bajo un microscopio (24,25). El procedimiento comienza con la preparación de una muestra de tejido biológico (una muestra de histología), que generalmente se corta en secciones delgadas a partir de bloques de parafina. Se coloca un anticuerpo primario que fue diseñado para unirse únicamente al antígeno objetivo en esta muestra de tejido. Después de eso, un mecanismo de detección refuerza este vínculo. El enfoque más típico utiliza un anticuerpo secundario que se une y reconoce el anticuerpo original. Este anticuerpo secundario está vinculado a una enzima reportera, como la peroxidasa de rábano picante (HRP), que produce un precipitado coloreado cuando reacciona con un sustrato cromogénico. También se pueden emplear fluoróforos que producen luz cuando son activados por una cierta longitud de onda, lo que permite verlos mediante microscopía de fluorescencia. El brillo y la ubicación del color o la fluorescencia vistos bajo el microscopio no solo muestran que el antígeno está presente, sino que también proporcionan información importante sobre dónde se encuentra en el tejido, cuánto hay de él y cómo se expresa (12,26).

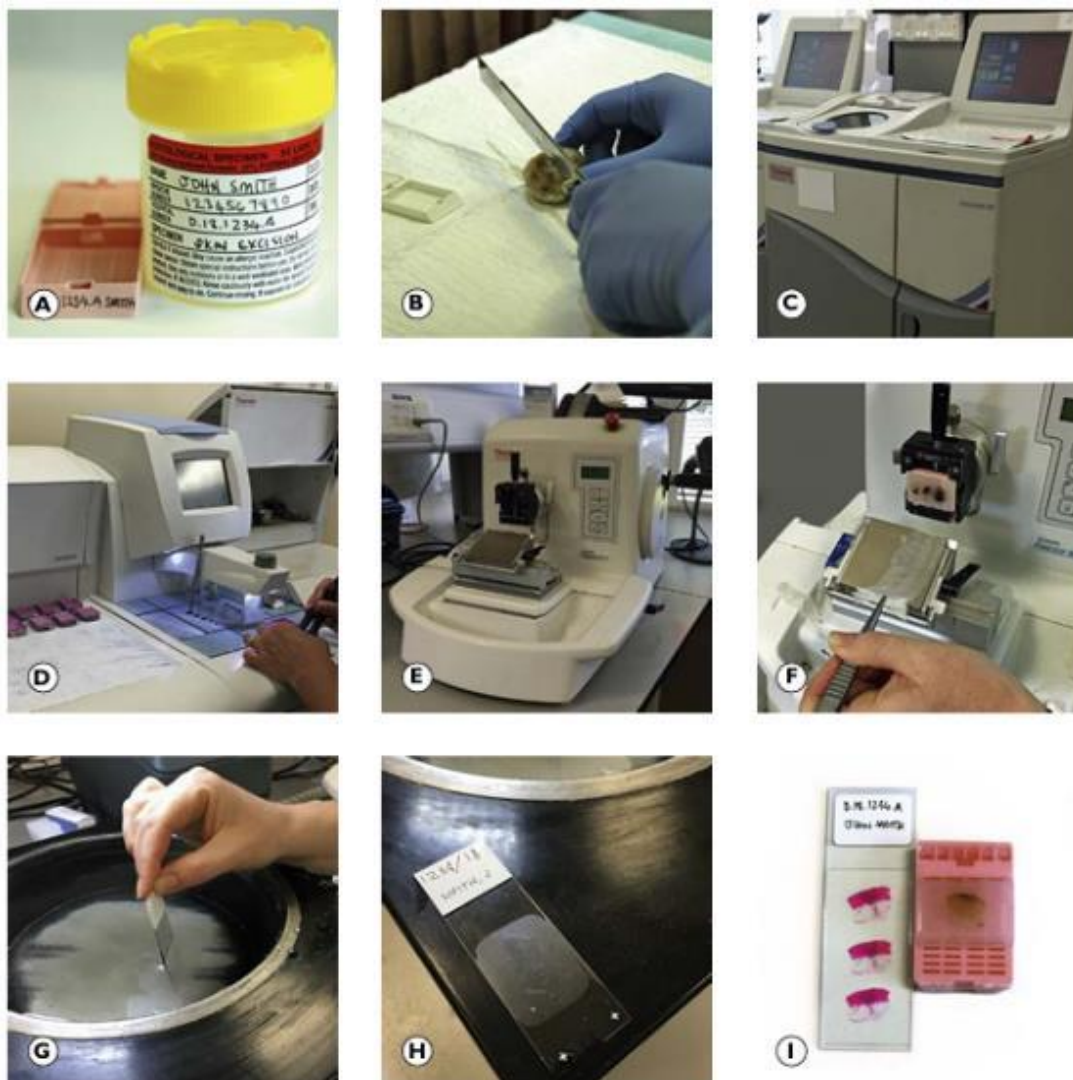


Figura 1. Pasos del procesamiento. (A) Recepción y etiquetado de la muestra; (B) Disección; (C) Máquinas de procesamiento de tejidos; (D) Inclusión en bloque; (E) Micrótopo; (F) Microtomía; (G) Transferencia de la sección mediante baño María; (H) Sección sin teñir sobre portaobjetos de vidrio; (I) Productos finales: portaobjetos teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) y bloque de parafina (27).

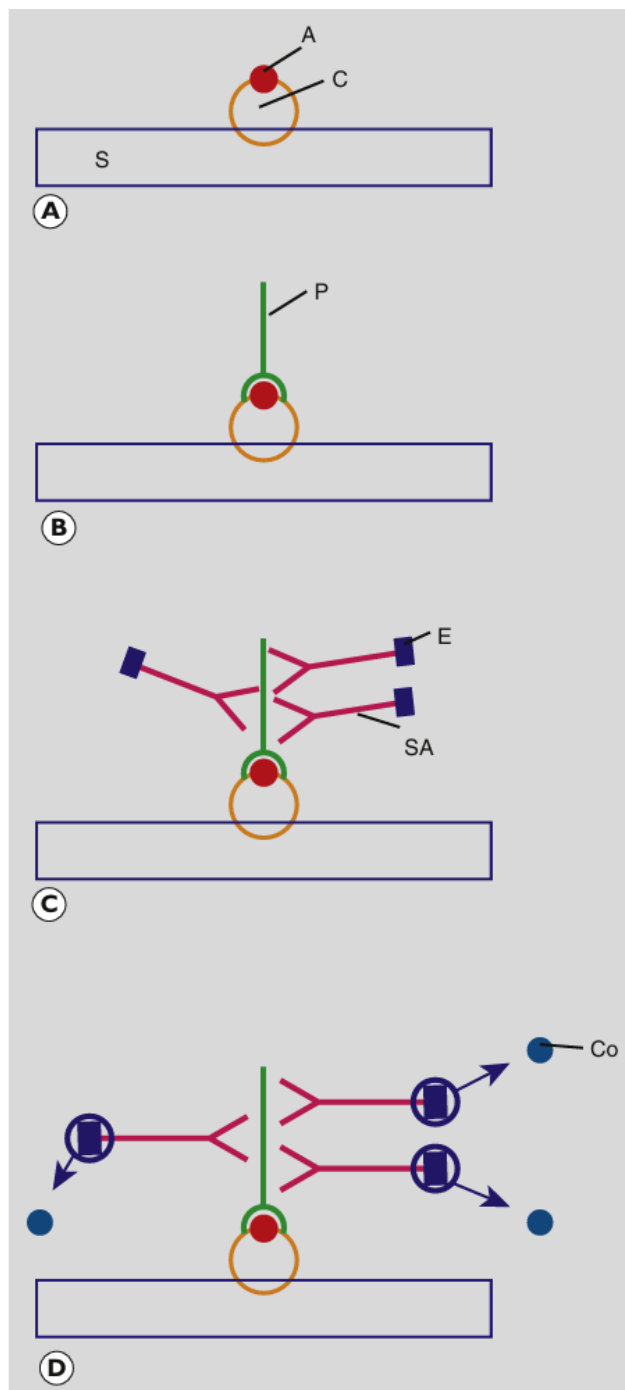


Figura 2. Principios básicos de la Inmunotinción. (A) Células con antígeno de interés; (B) anticuerpo primario; (C) anticuerpo secundario marcado con enzima; (D) reacción cromógena (27).

2.2.2. Hibridación in situ fluorescente (FISH)

La Hibridación in situ fluorescente (FISH) se basa en el principio de que una sonda de ácido nucleico, que ha sido especialmente diseñada y etiquetada con un marcador fluorescente, puede localizar y unirse de manera complementaria a una secuencia genética diana dentro de una célula. Esta unión es conocida como hibridación, esta genera una señal que puede ser visualizada y analizada a través de la microscopía de fluorescencia. Si la sonda descubre y se une a su secuencia objetivo, el área especificada en el núcleo celular se iluminará en un color determinado, mostrando que el gen o secuencia buscada está allí (11,28).

FISH es un método molecular importante para determinar si alguien tiene cáncer y qué tan grave es. Se utiliza para encontrar ciertos problemas genéticos que son importantes para determinar qué tipo de tumor es y qué tipo de tratamiento proporcionar. Una ilustración típica de esto es el examen del gen ERBB2 (HER2) en subtipos específicos de cáncer de mama. En las células sanas, este gen generalmente tiene la cantidad adecuada de copias, lo que se manifiesta como un patrón de señal único, como una sola señal naranja y verde. En caso de amplificación del gen, sin embargo, hay un gran aumento en el número de copias del gen ERBB2, lo que provoca que aparezcan muchas señales naranjas en el núcleo celular. Esta amplificación es una buena señal y es importante para determinar si un paciente es un buen candidato para la terapia dirigida contra HER2 (27,29).

Es vital señalar que el método FISH puede utilizarse de muchas maneras diferentes. Incluso si se emplean señales fluorescentes, el patrón que se observa cambia dependiendo del tipo de defecto genético que se esté buscando. En el cáncer de pulmón, la mutación del gen ALK no es una amplificación; es una translocación. Usando un tipo diferente de sonda que

está hecha para encontrar esta reorganización cromosómica, el resultado es un patrón de señal único y distinto que prueba que esta mutación particular está presente. Esto también es muy importante para elegir la terapia adecuada. FISH proporciona una imagen completa y específica del estado genético de las células, lo que complementa la información sobre su forma que se obtiene de la histología regular (27,30).

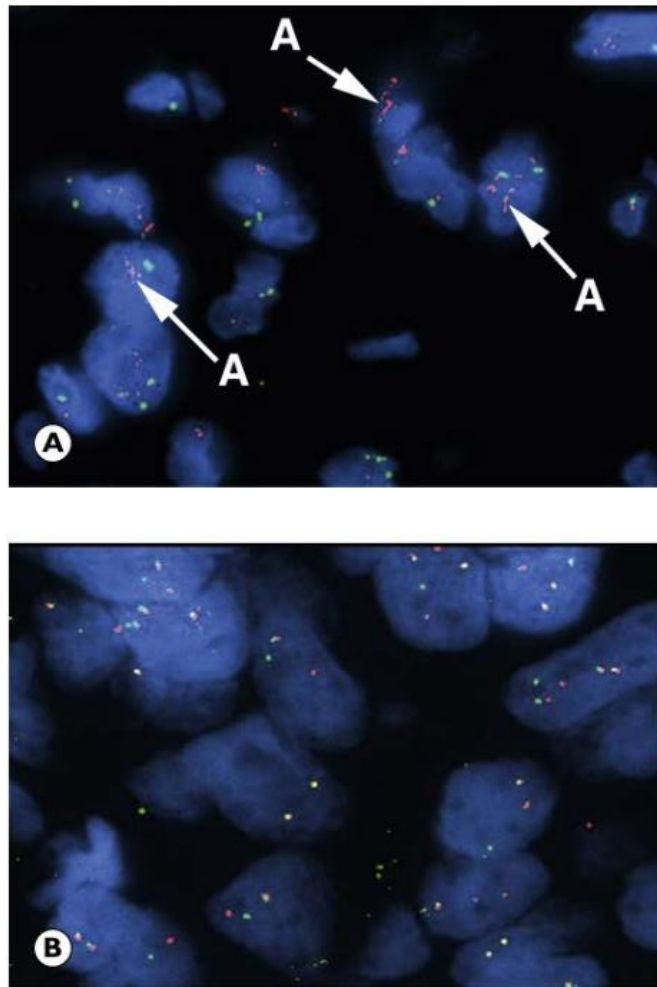


Figura 3. Hibridación in situ con Fluorescencia (A) Amplificación de HER2 en cáncer de mama; (B) Descomposición de ALK en cáncer de pulmón (27).

2.2.3. Proteína HER2

La proteína HER2 es un receptor transmembrana que pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (HER/ErbB). Tiene actividad de tirosina quinasa. Esta proteína es muy importante para controlar cómo las células crecen, se dividen, permanecen vivas y se transforman en otros tipos de células. Suele estar presente en concentraciones modestas en el exterior de las células sanas en diferentes partes del cuerpo. Su principal función es adquirir señales de crecimiento del exterior de la célula y enviarlas al interior para iniciar las actividades celulares. El gen ERBB2, que produce esta proteína, puede amplificarse, lo que causa que la proteína HER2 se sobreexpresen en la superficie de las células. Esta sobreexpresión causa una señalización no regulada, lo que lleva a un crecimiento celular más rápido y descontrolado, lo cual es una indicación de células cancerosas. Encontrar la sobreexpresión de HER2 es un biomarcador importante para muchas formas de cáncer, incluyendo el cáncer de mama y el cáncer gástrico (7,8,14,31).

La inmunohistoquímica (IHC) y la hibridación fluorescente in situ (FISH) son los dos métodos principales utilizados para encontrarlo. La IHQ es una forma de averiguar cuánto hay de proteína HER2 en la membrana celular. Los hallazgos se puntúan de 0 a 3+, siendo 3+ el indicador de una sobreexpresión significativa. FISH, por otro lado, se utiliza para validar la amplificación del gen ERBB2, particularmente cuando los hallazgos de IHC (puntuación de 2+) no son claros. La existencia de esta amplificación genética confirma el estado HER2 positivo, lo que afecta directamente la elección de la terapia, ya que los medicamentos dirigidos como el trastuzumab están diseñados para detener el funcionamiento de esta proteína (32,33).

2.2.4. Cáncer de mama

2.2.4.1. Definición

El cáncer de mama es una condición maligna que se origina por el crecimiento descontrolado de células dentro del tejido mamario. Este neoplasma es un importante problema de salud mundial ya que es una de las principales causas de muerte y enfermedad en mujeres. Hay varias cosas que podrían empeorar la condición, como la genética, el historial familiar, los cambios hormonales y las elecciones de estilo de vida. El carcinoma ductal es el tipo más común de cáncer de mama, aunque también puede comenzar en los lóbulos mamarios (carcinoma lobulillar). Además, la sobreexpresión de ciertas proteínas, incluyendo HER2, puede inducir una proliferación celular aberrante y no regulada, afectando la progresión de la enfermedad y las estrategias de tratamiento. Anatómicamente, los senos son dos glándulas que tienen lóbulos con células que producen leche y conductos que transportan secreciones al pezón. Los ligamentos de Cooper mantienen la glándula mamaria en su lugar al fijarla al músculo pectoral mayor que está debajo de ella. En los países más ricos, los programas de detección temprana como las mamografías son muy importantes. En los países subdesarrollados, por otro lado, el diagnóstico suele depender de la presencia de síntomas como un tumor palpable o una secreción anormal. Un examen físico, pruebas de imagen y una muestra de tejido se utilizan para hacer el diagnóstico final. Las opciones de tratamiento se basan en el tipo, la etapa, los marcadores moleculares y otros cambios genéticos del tumor (5,7,14,34,35).

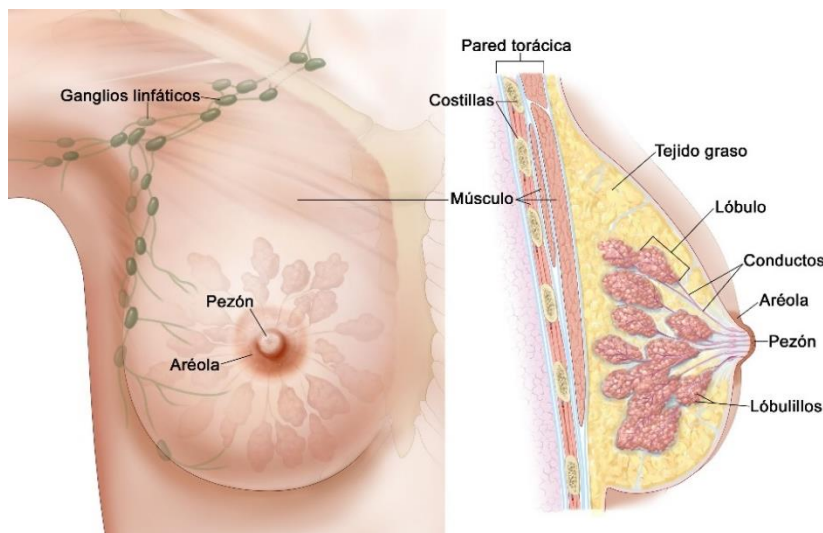


Figura 4. Anatomía de la mama (36).

2.2.4.2. Epidemiología:

El cáncer de mama es la neoplasia más diagnosticada en mujeres a nivel mundial y la segunda causa de muerte por cáncer en esta población. Las cifras globales subrayan su impacto significativo. A nivel de la región de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) estima que anualmente se diagnostican más de 491,000 nuevos casos, resultando en aproximadamente 106,391 fallecimientos. En América Latina, según el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), la incidencia se sitúa en 14,2% y la mortalidad en 7,9%, representando el 28,2% del total de casos de cáncer. Para poner estas cifras en perspectiva, en países desarrollados como Estados Unidos, se estima que 1 de cada 8 mujeres desarrollará cáncer de mama invasivo en su vida. A pesar de que las tasas de mortalidad han disminuido gradualmente desde 1989 gracias a los avances en la detección y el tratamiento, la disparidad en la mortalidad persiste: las mujeres negras, por ejemplo, tienen una tasa de mortalidad un 41% más alta

en comparación con las mujeres blancas, a pesar de una menor incidencia. En Perú, el Ministerio de Salud (MINSA) ha reportado un aumento en el número de diagnósticos, con cerca de 7,797 nuevos casos y 1,951 muertes anuales por la enfermedad (5,9,10).

2.2.4.3. Fisiopatología

2.2.4.4. La patogénesis del cáncer de mama comienza con cambios moleculares y genéticos en las células epiteliales de la mama. Este cambio, que puede ser causado por mutaciones o factores ambientales, altera el ciclo celular regular, lo que permite que las células se proliferen sin control y eviten los procesos de muerte celular programada. Al principio, estas células cancerosas pueden permanecer en el área donde se originaron y formar un tumor in situ. Pero si la condición empeora, el tumor puede migrar a otras regiones del cuerpo a través de la circulación y el sistema linfático e infectar tejidos cercanos. La etapa más avanzada y mortal de la enfermedad es cuando se propaga, lo que se llama metástasis. Un diagnóstico preciso es muy importante para determinar el pronóstico y la terapia. La inmunohistoquímica (IHC) y la hibridación fluorescente in situ (FISH) son métodos importantes para encontrar ciertos rasgos tumorales, incluyendo la sobreexpresión de la proteína HER2, que hacen que los medicamentos dirigidos funcionen mejor (14,34,34,36–38).

2.2.4.5. Biomarcadores:

Los biomarcadores son sustancias biológicas que ayudan a los médicos a determinar cómo está y cómo se comporta un tumor. Encontrarlos utilizando

métodos como la inmunohistoquímica es importante para determinar qué tipo de cáncer de mama tiene alguien y cómo tratarlo.

- a) Receptor de Estrógeno (RE):** El ER es una proteína en el núcleo de ciertas células mamarias que se une a la hormona estrógeno. El estrógeno hace que las células cancerosas se proliferen cuando tienen este receptor. Debido a que el tumor tiene ER, el tratamiento hormonal puede funcionar en él. Esta terapia intenta detener el funcionamiento de la hormona para que la condición no empeore (39–42).
- b) Receptor de Progesterona (RP):** Similar al RE, el RP es una proteína que se une a la hormona progesterona. La presencia de este receptor en las células tumorales también indica que el crecimiento del cáncer está influenciado por hormonas, lo que lo hace un objetivo para la terapia hormonal. Su coexpresión con el RE se asocia generalmente con un mejor pronóstico (39–43).

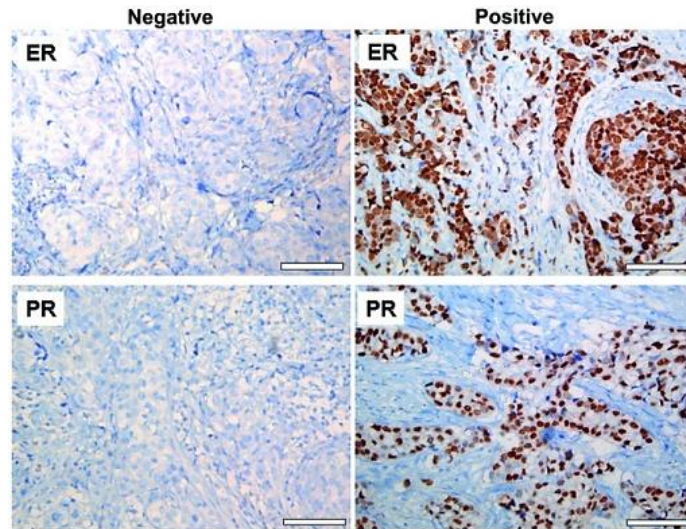


Figura 5. Análisis inmunohistoquímico de los niveles de expresión del receptor de estrógeno (RE) y del receptor de progesterona (RP) en tejidos de cáncer de mama (37).

- c) **Receptor Her2:** El receptor HER2 (también conocido como HER2/neu o ERBB2) es una proteína de membrana celular que promueve el crecimiento y la división celular. La sobreexpresión de este receptor ocurre en aproximadamente el 15-20% de los cánceres de mama, indicando un subtipo tumoral más agresivo. Su identificación es vital, ya que permite el uso de terapias dirigidas que bloquean específicamente la acción de este receptor, mejorando el pronóstico de las pacientes (39–44).

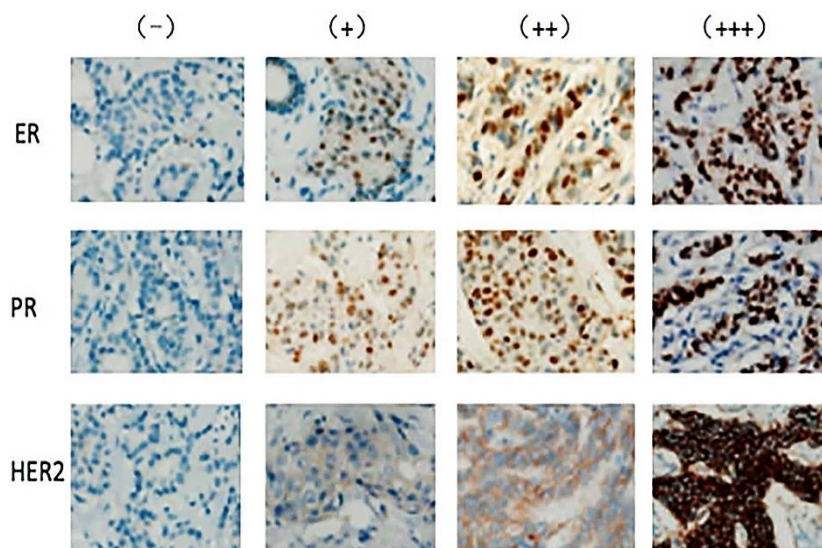


Figura 6. Expresión de ER, PR y HER2 en pacientes con cáncer de mama. La tinción de la HER2

en cada caso se puntuó como 0, +, ++ o +++. Una puntuación (0) indicó una tinción de membrana nula o incompleta y débil en $\leq 10\%$ de las células cancerosas. Una puntuación (+) indicó una tinción de membrana incompleta y débil en $>10\%$ de las células cancerosas. Una puntuación (++) indicó una tinción de membrana incompleta y/o débil a moderada en $> 10\%$ de las células cancerosas o una tinción de membrana fuerte y completa en $\leq 10\%$ de las células cancerosas. Una puntuación (+++) se definió como una tinción de membrana fuerte y completa en $> 10\%$ de las células cancerosas. HER2 se consideró negativo o positivo para puntuaciones de (0)/(+) y (+++), respectivamente. Una puntuación HER2 (++) se definió como incierta y requirieron pruebas adicionales, como hibridación in situ con fluorescencia (FISH), para confirmar la positividad (38).

d) Receptor Ki67: Es un biomarcador importante para el cáncer de mama que muestra qué tan rápido están creciendo o propagándose las células tumorales. Es una proteína nuclear que solo está presente en las células que están proliferando activamente, no en las células que están en reposo. Un índice

alto de Ki67 en el cáncer de mama significa que las células cancerosas se están dividiendo rápidamente. Esto suele estar relacionado con tumores más agresivos y un peor pronóstico. Por otro lado, un índice bajo significa que las células están creciendo lentamente, lo cual está vinculado a un mejor pronóstico y una buena respuesta al tratamiento hormonal. Este biomarcador es muy importante para clasificar los subtipos moleculares, incluyendo Luminal A (bajo Ki67) y Luminal B (alto Ki67) (39–43).

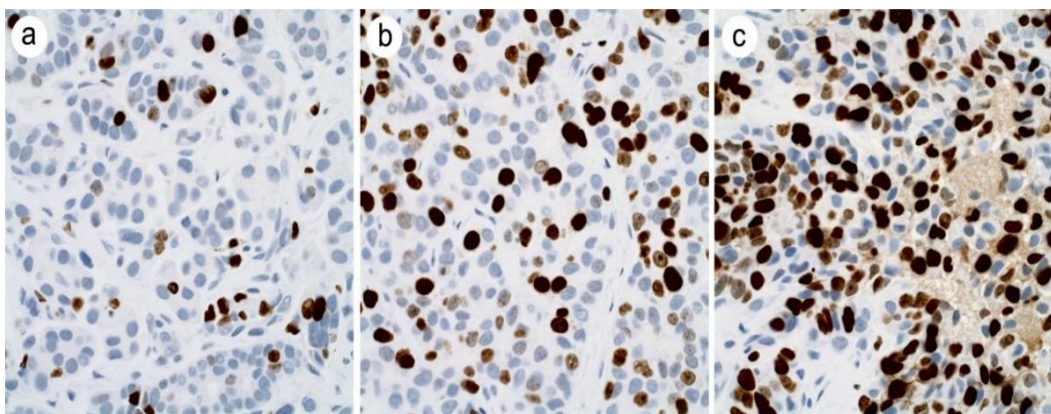


Figura 7. El porcentaje e intensidad del Ki-67. (a) Inmunomarcaje con Ki-67 al 10 %, (b) Inmunomarcaje con Ki-67 al 30 %, (c) Marcaje con Ki-67 al 80 % (45).

2.2.4.6. Subtipos moleculares:

La categorización molecular del cáncer de mama se basa en la expresión genética de ciertos biomarcadores. Esta clasificación es esencial para predecir el pronóstico e identificar el enfoque de tratamiento óptimo.

a) Luminal A: Este subtipo se caracteriza por la presencia de receptores hormonales (estrógeno y/o progesterona) y una baja expresión de la proteína Ki67, que indica la proliferación celular. Estos tipos de tumores son

frecuentemente menos agresivos, tienen una mayor probabilidad de mejorar y responden bien al tratamiento hormonal (40–42,46).

- b) **Luminal B:** Este tipo es más agresivo que el Luminal A. Estos tumores también son positivos para los receptores hormonales, pero tienen una alta expresión de Ki67 y, en ciertas circunstancias, pueden ser positivos para el receptor HER2. Debido a que crecen más rápido, suelen tener un peor pronóstico que los tumores Luminal A y pueden necesitar terapias más agresivas (46).
- c) **Her2/neu:** El subtipo HER2/neu, también conocido como HER2-enriquecido, se caracteriza por tener demasiado receptor HER2 y no tener receptores hormonales. Este receptor es muy importante para el desarrollo y la propagación de las células cancerosas. Estos tipos de tumores son muy agresivos, pero un diagnóstico preciso permite a los médicos utilizar tratamientos dirigidos como el trastuzumab, lo que ha mejorado enormemente el pronóstico para estos pacientes (7,8,41,42,46).
- d) **Triple negativo:** Esta forma de cáncer de mama no tiene ninguno de los tres biomarcadores principales: el receptor de estrógeno, el receptor de progesterona o el receptor HER2. Este tipo de cáncer suele ser más agresivo, crecer rápidamente y tener un peor pronóstico en general. Debido a que no hay receptores específicos, no hay muchas alternativas de tratamiento. La quimioterapia es típicamente el tratamiento principal (40–42,46).

2.2.5. Precisión diagnóstica

Las pruebas diagnósticas son instrumentos importantes en la medicina que ayudan a encontrar, confirmar o descartar la existencia de una enfermedad. Su objetivo es más que simplemente obtener un resultado; quieren ayudar a los médicos a tomar decisiones clínicas, incluyendo elegir una terapia o decidir si se necesitan más pruebas. La precisión diagnóstica es un conjunto de medidas estadísticas que evalúan qué tan bien una prueba puede identificar con precisión a una persona. Es una idea básica que te ayuda a darte cuenta de cuánto vale realmente una prueba médica. Tiene algunas partes importantes (13,47,48).

2.2.5.1. Sensibilidad:

Indica qué tan bien puede encontrar el test a las personas enfermas. La alta sensibilidad es esencial en la detección porque reduce los falsos negativos, garantizando que los casos de la enfermedad no sean pasados por alto (13,47,48).

2.2.5.2. Especificidad:

Verifica qué tan bien puede el test distinguir a las personas sanas de las enfermas. La alta especificidad es esencial para evitar falsos positivos, reduciendo así los diagnósticos erróneos, el estrés y los tratamientos superfluos (13,47,48).

2.2.5.3. Valor predictivo positivo (VPP):

Indica cuán probable es que alguien que dio positivo realmente tenga la condición. En otras palabras, responde a la importante pregunta: "Si mi resultado es positivo, ¿cuáles son las probabilidades de que esté enfermo?" Un VPP alto sugiere que un resultado positivo es muy confiable, lo que da a los médicos más confianza para seguir tratando al paciente o realizar pruebas para confirmar el hallazgo. En grupos donde la enfermedad es poco frecuente, el VPP puede ser

bajo incluso si la prueba es muy buena. Esto se debe a que la mayoría de los hallazgos positivos podrían ser falsos positivos (13,47,48).

2.2.5.4. Valor predictivo negativo (VPN):

El Valor Predictivo Negativo (VPN) es la probabilidad de que una persona que ha obtenido un resultado negativo en la prueba realmente no tenga la enfermedad. Esta métrica responde a la pregunta inversa: "Si mi resultado es negativo, ¿cuál es la probabilidad real de que esté sano?". Un VPN alto es muy útil para descartar una enfermedad, ya que un resultado negativo es altamente fiable. Este valor es particularmente importante en la detección de enfermedades graves, donde no se pueden pasar por alto los casos. En poblaciones donde la enfermedad es común, el VPN tiende a ser más bajo, ya que es más probable que existan falsos negativos (13,47,48).

2.3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

H1: La inmunohistoquímica (IHQ) presenta una precisión diagnóstica inferior a la hibridación in situ fluorescente (FISH) para la identificación de HER2 positivo en cáncer de mama en pacientes de ESSALUD Tacna, Perú, durante el período 2026-2028. La FISH será la técnica más precisa, con mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la IHQ, lo que la convierte en el método preferido para el diagnóstico de HER2 positivo.

H0: No existe diferencia significativa en la precisión diagnóstica entre la inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación in situ fluorescente (FISH) para la identificación de HER2 positivo en

cáncer de mama en pacientes de ESSALUD Tacna, Perú, durante el período 2026-2028. Ambas técnicas tienen un rendimiento diagnóstico similar en cuanto a sensibilidad, especificidad y precisión para identificar HER2 positivo.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN

La estrategia de estudio utilizada será cuantitativa, con el objetivo de evaluar y analizar la precisión diagnóstica de dos procedimientos (inmunohistoquímica e hibridación fluorescente in situ) en la detección del cáncer de mama HER2 positivo. Al recopilar datos numéricos, se evaluarán las características de cada enfoque en términos de sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica. Este método proporcionará datos claros y objetivos que facilitarán la comprensión y comparación de ambos métodos (49).

3.2. ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN

El enfoque de la investigación será comparativa y analítica, con el objetivo de evaluar y contrastar la eficacia de la inmunohistoquímica con la hibridación fluorescente in situ (FISH). La investigación se concentrará en las ventajas y desventajas de cada enfoque para identificar el estado HER2 positivo, utilizando indicadores estadísticos para proporcionar una evaluación integral y confiable de su eficacia en un entorno clínico particular, como ESSALUD Tacna (49).

3.3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación será tanto descriptiva como correlacional. Descriptivo porque el objetivo es describir y explicar qué tan bien funcionan las pruebas diagnósticas (IHC y FISH) en términos de su precisión y utilidad. Correlacional, ya que el análisis se centrará en la conexión entre los dos procedimientos, con el objetivo de descubrir patrones o consensos en los datos, facilitando así la determinación de un vínculo sustancial entre las dos metodologías para detectar pacientes HER2 positivos (49).

3.4. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de la investigación será no experimental y transversal. No experimental porque no se intervendrá de manera directa en los procesos diagnósticos ni se manipularán variables externas; solo se analizarán los datos existentes sobre las muestras de pacientes diagnosticados con cáncer de mama HER2 positivo. Transversal, ya que se realizará un análisis de los datos en un solo momento o periodo de tiempo (2026-2028), recopilando la información de manera puntual sin hacer seguimiento a largo plazo de los pacientes (49).

3.5. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

3.5.1. POBLACIÓN

Todos los pacientes diagnosticados con cáncer de mama HER2 positivo que reciban atención médica en ESSALUD Tacna durante el período 2026-2028.

3.5.2. MUESTRA

Censal, se incluirán todos los pacientes diagnosticados con cáncer de mama HER2 positivo que cumplan con los criterios de inclusión durante el período de estudio. Al ser censal, se analizarán todas las muestras disponibles, lo que permitirá obtener una visión completa y representativa de los pacientes.

3.5.3. MUESTREO

No es necesario porque no se realizará un proceso de selección de subgrupo, sino que se analizará a toda la población disponible de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en ESSALUD Tacna durante el período especificado.

3.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico clínico y confirmatorio de cáncer de mama HER2 positivo, establecido mediante pruebas diagnósticas previas como inmunohistoquímica (IHQ) o hibridación in situ fluorescente (FISH).
- Pacientes adultos (mayores de 18 años), con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo, que reciban atención médica en ESSALUD Tacna entre 2026 y 2028.
- Pacientes con datos clínicos e histopatológicos completos en su historial médico.
- Pacientes con consentimiento informado con firma y autorización para el uso de sus muestras y datos clínicos en la investigación, asegurando la confidencialidad y el respeto a sus derechos.
- Pacientes con muestras biológicas (biopsias, muestras quirúrgicas o aspirados) adecuadas para realizar las pruebas diagnósticas (IHQ y FISH) durante el periodo de estudio.
- Pacientes que estén recibiendo tratamiento o seguimiento médico en ESSALUD Tacna durante el período especificado, independientemente de la fase del tratamiento.

3.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que tengan condiciones clínicas graves o que impidan someterse a las pruebas diagnósticas necesarias para el estudio.
- Pacientes con resultados de HER2 ambiguos (IHQ 2+ sin hibridación in situ confirmatoria).
- Pacientes en tratamiento previo (quimioterapia, radioterapia o terapia dirigida) que pueda alterar la expresión de HER2.

- Pacientes con cáncer de mama recurrente (para evitar sesgo en la evaluación inicial de HER2).
- Pacientes que no deseen participar en el estudio o que no otorguen su consentimiento informado para el uso de sus datos y muestras.

3.8. VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN

VARIABLES de Estudio	Indicador	Categoría	Escala
Precisión diagnóstica	Sensibilidad de la técnica diagnóstica	Alta, Media, Baja	Cualitativa (categórica)
	Especificidad de la técnica diagnóstica	Alta, Media, Baja	Cualitativa (categórica)
	Valor predictivo positivo (VPP)	%	Cuantitativa (Razón)
	Valor predictivo negativo (VPN)	%	Cuantitativa (Razón)
	Concordancia entre IHQ y FISH	Alta, Media, Baja	Cualitativa (categórica)
Técnicas diagnósticas	Inmunohistoquímica (IHQ)	Positiva, Negativa	Cualitativa (categórica)
	Hibridación in situ fluorescente (FISH)	Positiva, Negativa	Cualitativa (categórica)

3.9. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Técnica de Recolección de Datos: Será la revisión documental y análisis de muestras clínicas. Esta técnica es apropiada para el estudio ya que permite obtener información precisa y detallada de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama HER2 positivo en ESSALUD Tacna durante el período 2026-2028. La revisión documental incluirá los registros clínicos y los resultados de las pruebas diagnósticas realizadas previamente, como la inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación in situ fluorescente (FISH), que serán

analizados para comparar su precisión diagnóstica. Además, se realizarán análisis de las muestras biológicas de los pacientes para confirmar los diagnósticos.

Instrumento de Recolección de Datos: Será una ficha de recolección de datos clínicos que tendrá las siguientes partes:

- Datos demográficos: Información básica sobre los pacientes, como su edad, sexo, historial médico y problemas de salud actuales.
- Historia médica: Información sobre el diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo, como las pruebas que se realizaron anteriormente (IHC y FISH).
- Resultados de las pruebas: Información sobre los resultados de la inmunohistoquímica (IHC) y la hibridación fluorescente in situ (FISH), lo que te permitirá comparar cuán precisas son cada una de las pruebas para diagnosticar una enfermedad.
- Seguimiento clínico: Información sobre la terapia y el seguimiento después del diagnóstico, así como la reacción del paciente a los medicamentos dirigidos.

El investigador tesista completará este instrumento con la información más relevante y actualizada de cada paciente. Esto asegurará que la información sea correcta y que los hallazgos sean válidos.

3.10. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se llevará a cabo de manera metódica y organizada para asegurar que la información recopilada sea precisa, completa y representativa de los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en ESSALUD Tacna. El proceso se llevará a cabo en varios pasos:

- a. Identificación de pacientes: La etapa inicial será encontrar pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, lo que significa encontrar individuos que fueron

diagnosticados con cáncer de mama HER2-positivo en ESSALUD Tacna entre 2026 y 2028. Los registros clínicos del hospital proporcionarán esta información.

- b. Obtener permiso informado: El objetivo del estudio se explicará a los pacientes y/o a sus familiares, y se necesitará su consentimiento informado. Esta etapa es muy importante para asegurarse de que las personas estén dispuestas a participar y que su información personal se mantenga privada.
- c. Examen de los registros clínicos: Después de obtener el permiso, se realizará un examen completo de los registros clínicos de los pacientes, incluyendo los hallazgos de procedimientos diagnósticos previos como la inmunohistoquímica (IHC) y la hibridación fluorescente in situ (FISH). Esta revisión nos ayudará a obtener información sobre el diagnóstico HER2 positivo y cualquier información relacionada con el tratamiento que sea importante.
- d. Análisis de muestras clínicas: Examinaremos muestras biológicas de pacientes que ya están disponibles (como biopsias y muestras quirúrgicas) para confirmar los hallazgos de las pruebas diagnósticas (IHC y FISH) y ver cuán precisas son. El laboratorio ESSALUD Tacna procesará las muestras.
- e. Llenado del formulario de recolección con información: Se utilizará un formulario de recopilación de datos para capturar toda la información importante, incluyendo datos clínicos, información demográfica y resultados de pruebas diagnósticas. Este formulario te permitirá ingresar la información de manera sencilla y organizada.
- f. Seguimiento y actualización de información: Los pacientes serán revisados periódicamente a lo largo del período del estudio para hacer un seguimiento de su

terapia y progreso clínico. Esto nos ayudará a descubrir si la precisión de un diagnóstico afecta las decisiones de tratamiento y qué tan bien funciona una terapia.

3.11. PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

El programa estadístico RStudio se utilizará para realizar los análisis de manera cuidadosa y metódica. El objetivo es asegurarse de que los hallazgos sean correctos, confiables y relevantes para abordar las preguntas de investigación. Este procedimiento se llevará a cabo en unos pocos pasos:

- **Organizar los datos:** Después de que los datos hayan sido recopilados utilizando el formulario de recolección de datos, se introducirán en una base de datos de manera clara y estructurada. El material contendrá los hallazgos de las pruebas diagnósticas (IHC y FISH), así como información sobre los datos clínicos y demográficos de los pacientes y las muestras que se utilizaron. Para mantener la privacidad, a cada paciente se le asignará un código.
- **Limpieza de datos:** En este punto, se revisará la base de datos en busca de errores o inconsistencias y se corregirán si se encuentran. Esto significa asegurarse de que no haya datos faltantes o valores incorrectos y que toda la información sea completa y coherente. Si se encuentran registros incompletos, se tomará una decisión sobre si llenar los vacíos o dejarlos fuera del análisis.
- **Análisis descriptivo:** Se realizará un análisis descriptivo de los datos para resumir las características de la muestra. Esto incluirá el cálculo de métricas como frecuencia, porcentaje y media, dependiendo de las características de cada variable. Por ejemplo, el análisis incluirá el número de pacientes HER2-positivos, su distribución por edad y sexo, y las técnicas diagnósticas utilizadas (IHC y FISH).

- **Análisis de la precisión diagnóstica:** La siguiente etapa será analizar cuán sensible, específico, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) es la inmunohistoquímica (IHQ) en comparación con la hibridación fluorescente in situ (FISH). Esta investigación nos permitirá evaluar la precisión de ambos enfoques en el diagnóstico adecuado del cáncer de mama HER2 positivo. Se utilizarán fórmulas diagnósticas estándar para calcular las métricas.
- **Análisis de concordancia:** Veremos qué tan bien coinciden los resultados de la inmunohistoquímica y la hibridación fluorescente in situ. Puedes usar métricas estadísticas como el coeficiente Kappa para ver cuán consistentes son los dos métodos. Esto te ayudará a determinar si ambos métodos proporcionan resultados comparables y si uno es más confiable que el otro.
- **Interpretación de los hallazgos:** Después de que se hayan analizado los datos, los resultados se interpretarán en función de los objetivos del estudio. Examinaremos los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de los dos métodos y hablaremos sobre si uno es mejor para encontrar cáncer de mama HER2 positivo. También analizaremos cómo estos datos podrían ayudar a los médicos a tomar mejores decisiones en ESSALUD Tacna.
- **Presentación de los hallazgos:** Los resultados se presentarán de una manera fácil de entender, utilizando gráficos, tablas y resúmenes estadísticos. Esto facilitará que tanto los profesionales de la salud como los tomadores de decisiones en ESSALUD comprendan los resultados. Por último, hablaremos sobre la importancia de los hallazgos y cómo podrían ayudar en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo en la zona.

3.12. PERMISOS O AUTORIZACIÓN INSTITUCIONAL

Para llevar a cabo esta investigación, se obtendrán las autorizaciones necesarias de las siguientes instituciones:

- Universidad Norbert Wiener:
 - El jurado dictaminador de la Unidad de Posgrado debe aprobarlo.
 - El mismo Asesor de Tesis de la Unidad de Posgrado debe dar su aprobación.
 - El Comité de Ética de la Investigación de la Unidad de Posgrado debe dar su aprobación.
 - Carta de presentación institucional para las gestiones en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud Tacna.
- Hospital III Daniel Alcides Carrión en EsSalud Tacna:
 - Aprobación del Comité de Ética Institucional del hospital.
 - Permiso de la gerencia de la Red Asistencial EsSalud Tacna.
 - Permiso para usar el sistema informático del banco de sangre.

Este proceso asegurará que todas las operaciones sigan las reglas éticas y administrativas adecuadas.

3.13. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio seguirá la ética de la investigación científica para respetar los derechos de los participantes y asegurar la integridad de los hallazgos. Los aspectos éticos a considerar son los siguientes:

- Consentimiento informado: Se informará a los pacientes sobre los objetivos, métodos y posibles efectos del estudio. La investigación solo involucrará a personas que proporcionen permiso informado por escrito y reciban información clara y comprensible. El programa es opcional, y los pacientes pueden irse en cualquier momento sin afectar su tratamiento.
- La información personal y médica de los pacientes se mantendrá en secreto. El equipo de estudio tendrá acceso seguro a los datos codificados. Los resultados agregados y anonimizados evitarán la identificación de los participantes.
- Aprobación ética: El Comité de Ética de la Unidad de Estudios de Posgrado de la Universidad Norbert Wiener y el Comité Institucional de Ética del Hospital III Daniel

Alcides Carrión de EsSalud Tacna aprobarán el proyecto. Los comités éticos garantizarán que la investigación proteja los derechos y la seguridad de los participantes.

- Beneficio para los participantes: El proyecto busca mejorar el diagnóstico del cáncer de mama HER2-positivo en Tacna, beneficiando a los participantes inmediatos y a los futuros pacientes de ESSALUD. Los participantes en el ensayo recibirán una evaluación diagnóstica más completa, lo que puede mejorar su tratamiento médico.
- Se hará todo lo posible para minimizar los riesgos del estudio. Las pruebas diagnósticas seguirán las normas médicas, evitando procedimientos invasivos y el riesgo para los participantes.

Estos estándares éticos garantizarán que el estudio se realice con la máxima responsabilidad, transparencia y respeto hacia los participantes, estableciendo confianza en el proceso de investigación y contribuyendo a las mejores prácticas en la detección del cáncer de mama HER2 positivo.

CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

FASE / AÑO / MES	Año 2025						
	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Inicio - búsqueda de la idea	X	X					
Planteamiento y justificación del problema	X	X					
Delimitación del estudio		X					
Operacionalización de las variables		X					
Redacción y revisión del proyecto de investigación			X	X			
Presentación, levantamiento de observaciones y aprobación del proyecto de investigación					X	X	X

4.2. PRESUPUESTO

Presupuesto de bienes:

CANTIDAD	DETALLE O DENOMINACIÓN	COSTO
1 unidad	Tinta para impresora	700.0
5 millar	Papel bond A4 80gr.	120.0
2 unidades	USB	60.0
Varios	Útiles de escritorio	100.0
Varios	Libros y revistas	350.0
	Sub total S/	1330.0

Presupuesto de Servicios.

TIPO DE SERVICIO	COSTO
Asesor metodológico	2000.0
Fotocopias	300.0
Anillados	50.0
Servicio de transporte	300.0
Sub total S/	2650.0

PRESUPUESTO	COSTO
Presupuesto de bienes	1330.0
Presupuesto de servicios	2650.0
TOTAL	3980.0

CAPÍTULO V: REFERENCIAS

1. Woo JW, Lee K, Chung YR, Jang MH, Ahn S, Park SY. The updated 2018 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline on human epidermal growth factor receptor 2 interpretation in breast cancer: comparison with previous guidelines and clinical significance of the proposed in situ hybridization groups. *Hum Pathol.* abril de 2020;98:10-21.
2. Shanmugalingam A, Hitos K, Pathmanathan N, Edirimmane S, Hughes TM, Ngui NK. Comparison of breast cancer HER-2 receptor testing with immunohistochemistry and in situ hybridization. *Breast Cancer Res Treat.* febrero de 2023;198(1):143-8.
3. Lim SJ, Cantillep A, Carpenter PM. Validation and workflow optimization of human epidermal growth factor receptor 2 testing using INFORM HER2 dual-color in situ hybridization. *Hum Pathol.* noviembre de 2013;44(11):2590-6.
4. Layfield LJ, Wallander ML, Tripp SR, Redpath S, Banks PM. Comparison of Dual-ISH (DISH) With Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) and Correlation With Immunohistochemical Findings for HER2/Neu Status in Breast Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM.* abril de 2017;25(4):231-6.
5. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer de mama - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2025. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>
6. Morante ZD, Rebaza LP, Castañeda CA, Luyo GD, Neciosup SP, Vera LA, et al. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+: Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Peruana de Cancerología. *An Fac Med.* octubre de 2020;81(4):458-65.

7. Sociedad Peruana de Oncología Médica. CÁNCER DE MAMA HER2(+) [Internet]. SPOM; 2022. Disponible en: https://www.spomedica.org/wp-content/uploads/2022/10/SPOM_MAMA_HER2-.pdf
8. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 9 de enero de 1987;235(4785):177-82.
9. Ministerio de Salud. MINSA. 2025. Cáncer de mama: en el 2024, el Minsa quintuplicó el número de mamografías con relación al 2023. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/1105373-cancer-de-mama-en-el-2024-el-minsa-quintuplico-el-numero-de-mamografias-con-relacion-al-2023>
10. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. 2025. Cancer Today. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
11. Shakoori AR. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) and Its Applications. *Chromosome Struct Aberrations*. 10 de febrero de 2017;343-67.
12. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. En: 4.^a ed. Elsevier Health Sciences; 2014. p. 1157. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=KZazAQAAQBAJ&printsec=copyright>
13. Schreffler J, Huecker M. *Diagnostic Testing Accuracy: Sensitivity, Specificity, Predictive Values and Likelihood Ratios* [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557491/>
14. DePolo J, Fox K. Elsevier. 2025. Estado de HER2 y cáncer de mama positivo para HER2. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/informe-patologico/estado-her2>

15. Varga Z, Noske A, Ramach C, Padberg B, Moch H. Assessment of HER2 status in breast cancer: overall positivity rate and accuracy by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry in a single institution over 12 years: a quality control study. *BMC Cancer*. 30 de diciembre de 2013;13:615.
16. Farra C, Fedda F, Tfayli A, Tawil A, Zaatari G, Ashkar H, et al. The Impact of Partial Weak Staining in Normal Breast Epithelium on the Reliability of Immunohistochemistry Results in HercepTest-positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. octubre de 2019;19(5):340-4.
17. Stocker A, Trojan A, Elfgen C, Hilbers ML, Moskovszky L, Varga Z. Differential prognostic value of positive HER2 status determined by immunohistochemistry or fluorescence in situ hybridization in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. septiembre de 2020;183(2):311-9.
18. Hariri N, Zare S, Murphy J, Fadare O. Cost-effectiveness of a Dual (Immunohistochemistry and Fluorescence In Situ Hybridization) HER2/neu Testing Strategy on Invasive Breast Cancers. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. enero de 2021;29(1):42-8.
19. Thambamroong T. The concordance between IHC and ISH for HER-2 testing in breast cancer in Nakhon Pathom Hospital, Thailand, based on the ASCO/CAP 2018 guidelines: a retrospective study. *Ecancermedicalscience*. 2022;16:1370.
20. Nagarjun BR, Parikh B, Patel MN, Trivedi PJ, Patel DM. Indian Data on HER2 Fluorescence In Situ Hybridization in Invasive Breast Cancer with Immunohistochemically Equivocal Results As Per 2018 ASCO/CAP Guidelines. *South Asian J Cancer*. octubre de 2022;11(4):281-6.
21. Shanmugalingam A, Hitos K, Pathmanathan N, Edirimmane S, Hughes TM, Ngui NK. Comparison of breast cancer HER-2 receptor testing with immunohistochemistry and in situ hybridization. *Breast Cancer Res Treat*. febrero de 2023;198(1):143-8.

22. Thanasan S, Sukhakul K, Chitpakdee S, Kitkumthorn N. Diagnostic Accuracy of Immunohistochemistry for HER2-Positive Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 1 de diciembre de 2023;24(12):4321-7.
23. Beech C, Wilcock DM, Moore KH, Rowe L, Mahlow J, Jedrzkiewicz J, et al. Changes in HER2 Amplification Status for Breast Cancer Patients After Immunohistochemistry Directed In Situ Hybridization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. 1 de marzo de 2025;33(2):91-102.
24. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. En: Yong WH, editor. *Biobanking: Methods and Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer; 2019. p. 289-98. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8935-5_25
25. HAWES D, SHI SR, DABBS DJ, TAYLOR CR, COTE RJ. Immunohistochemistry. *Mod Surg Pathol*. 2009;48-70.
26. Soler M, Acosta G. Guía de Inmunohistoquímica para Técnicos [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer; 2018. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://iah.msal.gov.ar/doc/Documento203.pdf>
27. O'Dowd G, Bell S, Wright S. WHEATER'S PATHOLOGY A TEXT, ATLAS AND REVIEW OF HISTOPATHOLOGY [Internet]. 6.^a ed. ELSEVIER; 2020. Disponible en: <file:///C:/Users/peru/Desktop/Wheaters%20Pathology.%20A%20text,%20atlas%20and%20review%20of%20histopathology%206th%20Edition.pdf>

28. NIH. Hibridación fluorescente in situ (FISH) [Internet]. 2025. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Hibridaci%C3%B3n-fluorescente-in-situ-FISH>
29. Roncancio-Velandia T, Parra-Medina R, Mejia JC, Pardo GG. Hibridación in situ fluorescente (FISH) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia. Experiencia de 5 años. *Rev Colomb Cancerol*. 13 de febrero de 2019;23(1):3-11.
30. Morales C, M C. Estudio comparativo de la amplificación de Her2/neu mediante FISH y PCR cuantitativa en tiempo real en tumores de mama. *Oncol Barc*. diciembre de 2005;28(10):26-30.
31. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int*. 2014;2014:852748.
32. Dean L, Kane M. Trastuzumab Therapy and ERBB2 Genotype. En: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editores. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310376/>
33. Breast Cancer Network Australia. HER2-positive breast cancer [Internet]. Disponible en: <https://www.bcna.org.au/resources/about-breast-cancer/types-and-subtypes-of-breast-cancer/her2-positive-breast-cancer/>
34. Menon G, Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
35. Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM Sociedad Española de Oncología Médica. 2019. Cáncer de mama. Disponible en: <https://seom.org/125->

Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-mama

36. NIH. INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER. 2025. Tratamiento del cáncer de mama. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/tratamiento-seno-pdq>
37. Li, Gao, Wang, Zhou, Yu, Yan, et al. Análisis inmunohistoquímico del receptor de estrógeno (RE) | Open-i [Internet]. 2015. Disponible en: https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult?img=PMC4315068_OL-09-03-1207-g00&query=&req=4
38. Jiang C, Wu P, He X, Ni J, Ding X, Xu X, et al. Associations Between Serum Reproductive Hormone Concentrations and Hormonal Receptor Status Among Postmenopausal Chinese Women With Breast Cancer: An Observational Study. *Front Oncol* [Internet]. 30 de mayo de 2022;12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.819756/full>
39. Cervantes M, Piña P, Leal Y. El uso de biomarcadores en cáncer de mama. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* [Internet]. 2020;8(1). Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.redalyc.org/journal/4577/457769373010/457769373010.pdf>
40. SESPM A. ¿Cómo son los diferentes subtipos de cáncer de mama? [Internet]. SESPM. 2021. Disponible en: <https://sespm.es/como-son-los-diferentes-subtipos-de-cancer-de-mama/>
41. 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 Médica Hered*. 2020;31(4):235-41.

42. Bonilla JAM, Tabanera MT, Mendoza LHR. Manual básico de inmunohistoquímica para el radiólogo dedicado a la mama. Seram [Internet]. 28 de abril de 2018 [citado 30 de agosto de 2025];2(1). Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/7990>
43. DePolo J. Breastcancer. 2024. Los subtipos moleculares de cáncer de mama. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/tipos/subtipos-moleculares>
44. García Mur C, Cruz Ciria S, Castán Senar A. Papel de la resonancia magnética de mama en la valoración de la respuesta a la neoadyuvancia. Rev Senol Patol Mamar - J Senol Breast Dis. 1 de octubre de 2015;28(4):181-7.
45. Hacking SM, Wang Y. Practical Issues of Ki-67 Evaluation in Breast Cancer Clinical Practice. J Clin Transl Pathol. 28 de junio de 2022;2(2):53-6.
46. Melo S, Gelvez L, Osma S. Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. MedUNAB [Internet]. marzo de 2016;18(3). Disponible en: [file:///C:/Users/peru/Downloads/mbarragan216,+Gestor_a+de+la+revista,+MEDUNAB18\(3\)clasificInmunohistoquimic%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/peru/Downloads/mbarragan216,+Gestor_a+de+la+revista,+MEDUNAB18(3)clasificInmunohistoquimic%20(2).pdf)
47. Kupferberg B, Grilli M. FASGO. 2020. Eficacia de una prueba diagnóstica. Disponible en: <https://www.fasgo.org.ar/index.php/numeros/volumen-19-n-7-mayo-de-2020/111-revista-fasgo/n-7-2020/2060-eficacia-de-una-prueba-diagnostica>
48. Torregroza-Diazgranados E de J. Pruebas diagnósticas: Fundamentos de los estudios diagnósticos, evaluación de la validez e interpretación clínica de sus resultados. Rev Colomb Cir. junio de 2021;36(2):193-204.

49. Hernández-Sampieri, Mendoza. Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. Editorial Mc Graw Hill Education. 31 de enero de 2019;714.

ANEXOS

ANEXO 01

MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título	Problemas	Objetivos	Hipótesis	Variables	Método
<p style="text-align: center;">“PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA EN LA IDENTIFICACIÓN DE CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO, ESSALUD TACNA, 2026- 2028”</p>	<p><i>Problema General</i> ¿Cuál es la precisión diagnóstica de la inmunohistoquímica (IHQ) versus la hibridación in situ fluorescente (FISH) para identificar HER2 positivo en cáncer de mama, EsSalud Tacna, 2026-2028?</p> <p><i>Problemas Específicos</i> 1) ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la inmunohistoquímica (IHQ) para la identificación de HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028? 2) ¿Cuáles son los valores predictivos positivo y negativo de la inmunohistoquímica (IHQ) en relación con los resultados obtenidos mediante la hibridación in situ fluorescente (FISH) en pacientes diagnosticados con cáncer de mama HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028? 3) ¿Cuál es el grado de concordancia entre los resultados de inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación in situ fluorescente (FISH) en la identificación de HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028?</p>	<p><i>Objetivos Generales</i> Evaluar la precisión diagnóstica de la inmunohistoquímica (IHQ) en comparación con la hibridación in situ fluorescente (FISH) para la identificación de HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028.</p> <p><i>Objetivos Específicos</i> 1) Determinar la sensibilidad y especificidad de la inmunohistoquímica (IHQ) para la identificación de HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028. 2) Evaluar los valores predictivos positivo y negativo de la inmunohistoquímica (IHQ) en relación con los resultados obtenidos mediante la hibridación in situ fluorescente (FISH) en pacientes diagnosticados con cáncer de mama HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028. 3) Analizar la concordancia entre los resultados de inmunohistoquímica (IHQ) y hibridación in situ fluorescente (FISH) en la identificación de HER2 positivo en cáncer de mama, ESSALUD Tacna, 2026-2028</p>	<p>H1: La inmunohistoquímica (IHQ) presenta una precisión diagnóstica inferior a la hibridación in situ fluorescente (FISH) para la identificación de HER2 positivo en cáncer de mama en pacientes de ESSALUD Tacna, Perú, durante el período 2026-2028. La FISH será la técnica más precisa, con mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la IHQ, lo que la convierte en el método preferido para el diagnóstico de HER2 positivo.</p> <p>H0: No existe diferencia significativa en la precisión diagnóstica entre la inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación in situ fluorescente (FISH) para la identificación de HER2 positivo en cáncer de mama en pacientes de ESSALUD Tacna, Perú, durante el período 2026-2028. Ambas técnicas tienen un rendimiento diagnóstico similar en cuanto a sensibilidad, especificidad y precisión para identificar HER2 positivo.</p>	<p>Variable 1: Precisión diagnóstica</p> <p>Variable 2: Técnicas diagnósticas</p>	<p>Diseño de Investigación: no experimental y transversal.</p> <p>Tipo de Investigación: Descriptivo y correlacional.</p> <p>Población y Muestra: Todos los pacientes diagnosticados con cáncer de mama HER2 positivo que reciben atención médica en ESSALUD Tacna durante el período 2026-2028.</p> <p>Instrumentos de Recolección de Datos: Ficha de recolección de datos clínicos y laboratoriales.</p>

ANEXO 02

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Datos del paciente	
Código del paciente	
Edad	
Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino
Fecha de nacimiento	
Dirección	
2. Antecedentes clínicos	
Antecedentes personales relevantes	
Historial médico	
3. Diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo	
Método diagnóstico inicial	<input type="checkbox"/> Biopsia <input type="checkbox"/> Ultrasonido <input type="checkbox"/> Mamografía <input type="checkbox"/> Otro: _____
Fecha del diagnóstico	
Resultado de inmunohistoquímica (IHQ)	<input type="checkbox"/> HER2 positivo <input type="checkbox"/> HER2 negativo
Puntaje IHQ	
Resultado de hibridación in situ fluorescente (FISH)	<input type="checkbox"/> HER2 positivo <input type="checkbox"/> HER2 negativo
Puntaje FISH	
4. Pruebas y resultados	
Resultado de la inmunohistoquímica (IHQ)	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
Resultado de hibridación in situ fluorescente (FISH)	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
Detalles sobre el puntaje IHQ	
Detalles sobre la amplificación FISH	
5. Información sobre tratamiento y seguimiento	
Tratamiento recibido	<input type="checkbox"/> Cirugía <input type="checkbox"/> Quimioterapia <input type="checkbox"/> Terapia dirigida <input type="checkbox"/> Otro: _____
Fecha de inicio del tratamiento	
Evolución clínica del paciente	
6. Muestra utilizada para las pruebas diagnósticas	
Tipo de muestra	<input type="checkbox"/> Biopsia <input type="checkbox"/> Muestra quirúrgica <input type="checkbox"/> Aspirado
Fecha de toma de muestra	
7. Información adicional	
Observaciones relevantes	
8. Aprobación ética	
Consentimiento informado	<input type="checkbox"/> El paciente ha firmado el consentimiento informado.
	<input type="checkbox"/> El paciente no ha firmado el consentimiento (especificar motivo).




14% Similitud general

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

Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto mencionado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

Fuentes principales

- 12%  Fuentes de Internet
- 4%  Publicaciones
- 8%  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

- 12% Fuentes de Internet
- 4% Publicaciones
- 8% 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	www.conganat.org	2%
2	Internet	hdl.handle.net	1%
3	Trabajos entregados	Universidad Nacional de Colombia on 2021-09-09	<1%
4	Internet	doku.pub	<1%
5	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2025-05-13	<1%
6	Trabajos entregados	Universidad Europea de Madrid on 2024-01-08	<1%
7	Internet	www.imrpress.com	<1%
8	Trabajos entregados	Universidad de Alcalá on 2025-06-30	<1%
9	Internet	dspace.ucacue.edu.ec	<1%
10	Internet	repositorio.upt.edu.pe	<1%
11	Internet	www.lasallecuernavaca.edu.mx	<1%