



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Correlación entre el grupo etario y el subtipo
molecular de Cáncer de mama invasivo según
marcadores de inmunohistoquímica, Hospital Nacional
Dos De Mayo, 2018-2022**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en
Anatomía Patológica

AUTOR

Whinston Enrique PÉREZ RAMIREZ

ASESOR

Walter Manuel GUITTON ARTEAGA

Lima - Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Pérez W. Correlación entre el grupo etario y el subtipo molecular de Cáncer de mama invasivo según marcadores de inmunohistoquímica, Hospital Nacional Dos De Mayo, 2018-2022 [Proyecto de Investigación de Segunda Especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Whinston Enrique Pérez Ramirez
Tipo de documento de identidad	Carné de extranjería
Número de documento de identidad	002588765
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-0045-1456
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Walter Manuel Guitton Arteaga
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	22290142
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-2993-2840
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Carlos Edmundo Barrionuevo Cornejo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10305360
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Gustavo Cerrillo Sánchez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06133390
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Rosa América Meléndez Guevara
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08197888
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	William Efraín Anicama Lima
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08566982

Datos de investigación	
Línea de investigación	B.1.6.1 Neoplasia - Cáncer ODS 3: Salud y Bienestar
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Hospital Nacional Dos de Mayo País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima Calle: Av. Miguel Grau 13 Latitud: -12.055328149225188 Longitud: -77.01618666564471
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2018 - 2022
URL de disciplinas OCDE	Oncología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.21 Bioquímica, Biología molecular https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.03



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América



Facultad de Medicina
Vicedecanato de Investigación y Posgrado

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACION EN MEDICINA HUMANA

INFORME DE CALIFICACIÓN

MÉDICO: PÉREZ RAMIREZ WHINSTON ENRIQUE

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

CORRELACIÓN ENTRE EL GRUPO ETARIO Y EL SUBTIPO MOLECULAR DE CÁNCER DE MAMA INVASIVO SEGÚN MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA. HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO, 2018 – 2022

AÑO DE INGRESO: 2020

ESPECIALIDAD: ANATOMIA PATOLOGICA

SEDE: HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO

Lima 19 de abril 2023

Doctor

JESÚS MARIO COARRIÓN CHAMBILLA

Coordinador del Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

El comité de la especialidad de ANATOMIA PATOLOGICA

ha examinado el Proyecto de Investigación de la referencia, el cual ha sido:

SUSTENTADO Y APROBADO

OBSERVADO

OBSERVACIONES:

Revisar y mejorar la redacción

NOTA:

18

C.c. UPG

*Comité de Especialidad
Interesado*

Dr. CARLOS EDMUNDO BARRIONUEVO CORNEJO
COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD DE
ANATOMIA PATOLOGICA



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú. Decana de América

FACULTAD DE MEDICINA

Vicedecanato de Investigación y Posgrado



CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo Walter Manuel Guitton Arteaga en mi condición de asesor según consta Dictamen N° **000515-2023-UPG-VDIP-FM/UNMSM** de aprobación del proyecto de investigación, cuyo título es **CORRELACIÓN ENTRE EL GRUPO ETARIO Y EL SUBTIPO MOLECULAR DE CÁNCER DE MAMA INVASIVO SEGÚN MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA, HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO, 2018-2022**, presentado por el médico Whinston Enrique Pérez Ramírez para optar el título de segunda especialidad Profesional en **ANATOMIA PATOLOGICA CERTIFICO** que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud del Proyecto de investigación. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 12% de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención título de la especialidad correspondiente.

Firma del Asesor _____

DNI: 22290142

Nombres y apellidos del asesor: Walter Manuel Guitton Arteaga



ÍNDICE

CAPÍTULO I:	4
DATOS GENERALES	4
1.1 Título	4
1.2 Línea de investigación	4
1.3 Objetivo de Desarrollo Sostenible relacionado:	4
1.4 Palabras claves	4
CAPÍTULO II.....	5
PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO.....	5
2.1 Planteamiento del problema	5
2.1.1 Descripción del problema	5
2.1.2 Antecedentes del problema	6
2.1.3 Fundamentos	7
2.1.3.1 Marco teórico.	7
2.1.4 Formulación del problema	11
2.2 Hipótesis	11
2.3 Objetivos de la investigación	12
2.3.1 Objetivo general	12
2.3.2 Objetivos específicos	12
2.4 Evaluación del problema	12
2.5 Justificación e importancia del problema	13
2.5.1 Justificación legal	13
2.5.2 Justificación teórico-científico	14
2.5.3 Justificación práctica	14
CAPÍTULO III	15
METODOLOGÍA	15
3.1 Tipo de estudio	15
3.2 Diseño de investigación	15
3.3 Universo de pacientes que acuden a la Institución	15
3.4 Población a estudiar	15
3.5 Muestra de estudio o tamaño muestral	15
3.6 Criterios de Inclusión y exclusión	16
3.6.1 Criterios de Inclusión	16
3.6.2 Criterios de Exclusión	16
3.7 Variables de estudio	16
3.7.1 Independiente	16

3.7.2. <i>Dependiente</i>	16
3.8 Operacionalización de variables	17
3.9 Técnicas e instrumento de recolección de datos	18
3.10 Procesamiento y Análisis de Datos	19
CAPÍTULO IV	20
ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	20
4.1 Plan de acciones	20
4.2 Asignación de recursos	20
4.2.1 <i>Recursos humanos</i>	20
4.2.2 <i>Recursos materiales</i>	20
4.3 Presupuesto o costo del proyecto	21
4.4 Cronograma de actividades	21
CAPÍTULO V	22
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS	22
CAPÍTULO VI	25
ANEXOS	25
6.1 Definición de términos	25
6.2 Matriz de consistencia	26
6.3 Ficha de recolección de datos	28
6.4 Formato de juicio de expertos	29

CAPÍTULO I:

DATOS GENERALES

1.1 Título:

Correlación entre el grupo etario y el subtipo molecular de cáncer de mama invasivo según marcadores de inmunohistoquímica. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2018 – 2022

1.2 Línea de investigación

Cáncer

1.3 Objetivo de Desarrollo Sostenible relacionado:

ODS 3: Salud y Bienestar

1.4 Palabras claves:

Cáncer de mama, inmunohistoquímica, índice pronóstico de Nottingham, molecular.

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1 Planteamiento del problema

2.1.1 Descripción del problema

El cáncer de mama comprende un grupo heterogéneo de neoplasias con una alta mortalidad, entre las cuales prevalecen aquellas que se originan de las células del revestimiento epitelial, a nivel de los conductos y lóbulos del tejido glandular de la mama, sin embargo, aún dentro de este grupo, se aprecia una gran variabilidad de patrones y características histopatológicas, las cuales confieren un comportamiento biológico que impide predecir el pronóstico o la respuesta terapéutica (Barbecho Chuisaca, 2022).

Por esto actualmente diversos estudios sugieren que debe ser utilizada la clasificación molecular, para dichos fines, la cual se basa en la aplicación de perfiles de expresión genética, más en las instituciones de salud del Perú estas técnicas moleculares no están disponibles de manera rutinaria y su aplicación es muy limitada (Bueno & Arturo, 2017), siendo sustituidos por técnicas de inmunohistoquímica, lo cual es avalado por diversos estudios, permitiendo llegar a la clasificación molecular del cáncer de mama según la positividad o carencia de receptores hormonales (estrógeno, progesterona) y HER2 dividiéndolo así en 4 subgrupos, con fines terapéuticos y pronósticos (Valle & Montesino, 2020).

La creciente carga mundial de cáncer de mama se observa principalmente en los países con índice de desarrollo social (IDS) más bajos; en los países con mayor IDS, la carga del cáncer de mama tiende a aliviarse. Por lo tanto, se deben tomar medidas contra los factores de riesgo atribuibles para reducir la carga del cáncer de mama en los países con IDS más bajos (N. Li et al., 2019).

Por lo expuesto planteamos investigar que sucede en nuestro hospital respecto a este tema, enfatizando la correlación entre el grupo etario y el subtipo molecular determinado por técnicas de inmunohistoquímica.

2.1.2 *Antecedentes del problema*

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común, afectando a 1 de cada 12 mujeres a lo largo de toda su vida, alcanzando para el 2020 la cifra de 2,2 millones de casos a nivel mundial, siendo además en muchos países la primera causa de muerte por cáncer (DeSantis et al., 2015).

Se conoce además que las tasas de incidencia del cáncer de mama varían en relación al origen étnico, la raza y la demografía, encontrándose que los países desarrollados presentan mayores tasas de incidencia, mientras que aquellos en vía de desarrollo pese a tener tasas de incidencia menores, cuentan con tasas más altas de mortalidad (Momenimovahed & Salehiniya, 2019), resaltando por ende en ambos casos la importancia de una terapia eficaz, que parta de un diagnóstico preciso en relación a los medios disponible.

Khalaf et al. (2022), realizó un estudio prospectivo de 251 mujeres con mastectomía (por cáncer) en AL Sader Medical City desde enero de 2019 hasta enero de 2021. Recolectando y analizando datos sobre la edad de las pacientes, el sitio y el tamaño del tumor, número de embarazos, antecedentes familiares, peso, tabaquismo y estado de los receptores hormonales. La edad media de los pacientes fue de 48 años, y el pico de incidencia fue en el grupo de 40-49 años (30,27% de los pacientes). De todos los grupos de edad, el 48,6% (122 pacientes) tenían todos los receptores hormonales negativos (triple negativo).

C.-L. Li et al. (2022), investigo la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama en diferentes grupos de edad y evaluó el impacto del grupo de edad en el resultado de supervivencia, según diferentes respuestas al tratamiento. Los datos se recopilaron retrospectivamente, 96 pacientes mayores de 50 años y 96 controles más jóvenes (edad \leq 50 años) que recibieron quimioterapia neoadyuvante y tratamiento quirúrgico. Aunque no se encontró una asociación significativa directa, los pacientes mayores que lograron respuesta completa al tratamiento (RCP), podrían obtener un mejor resultado de supervivencia que los pacientes más jóvenes. Sin embargo, los pacientes más jóvenes no mostraron beneficios de supervivencia, independientemente del estado de RCP.

Su et al. (2022), investigo la incidencia, las tendencias y la supervivencia del cáncer de mama en mujeres en las zonas urbanas de Shenyang entre 2008 y 2017 utilizando grandes datos del Registro de Cáncer. Un total de 14.255 de 18.782.956 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama entre 2008 y 2017 la incidencia bruta aumentó de 61,93 por 100.000 en 2008 a 90,07 por 100.000 en 2017 y la mortalidad bruta aumentó de 11,41 por 100.000 en 2008 a 17,29 por 100.000 en 2017, la mayor incidencia específica por edad se presenta en el grupo de edad de 55 a 59 años con una tasa de 140,67 por 100.000. Durante el período de estudio, 2710 mujeres murieron de cáncer de mama. Las tasas de mortalidad global cruda y estandarizada por edad fueron 14,43 y 7,43 por 100.000, respectivamente. La mayor mortalidad específica por edad se presenta entre los 80 y 84 años con una tasa de 57,57 por 100.000. Las tasas de supervivencia a 3 y 5 años para el cáncer de mama femenino entre 2008 y 2013 fueron del 85,61 % y 77,39 %, respectivamente, y ambas disminuyeron con la edad. Las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de mama en Shenyang aumentaron con el tiempo.

En el Perú El cáncer de mama representa la segunda neoplasia más frecuente, con una incidencia anual estimada de 28 casos por 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad anual de 8.5 casos por 100, 000 habitantes siendo una causa importante de carga de enfermedad, destacando que las mayores tasas de mortalidad se registraron en las regiones de Tumbes, Piura, Lima, Lambayeque, La Libertad y Callao; esto no difiere del escenario actual, marcando la importancia de su diagnóstico adecuado (*Plan cáncer de mama Perú*, s. f.)

2.1.3 Fundamentos

2.1.3.1 Marco teórico.

El cáncer en la mama se define como la proliferación incontrolada y acelerada de las células del epitelio glandular, con el consecuente aumento en su capacidad reproductiva, apareciendo en mujeres y hombres, con un predominio marcado de hasta el 99% de los casos en población femenina, dichas células pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos a otros órganos o sistemas, (Santaballa, A, s. f.)

Si bien aún no están claras las causas del cáncer de mama, si se conocen varios factores de riesgo que se asocian a este en mayor o menor medida. La mayoría de estos se relacionan con los antecedentes reproductivos y aquellos que modulan la exposición hormonal (menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad), la edad sin embargo es el principal factor de riesgo para padecer un cáncer de mama, el riesgo aumenta al aumentar la edad.

Ante la sospecha de cáncer de mama bien sea por un examen físico o estudio de imagen alterado, deben realizarse estudios histológicos confirmatorios que permitan descartar dicha sospecha. Esto debido a que las pruebas de imagen orientaran sobre el diagnóstico, pero la certeza siempre recae en la histología (Santaballa, A, s. f.).

La biopsia con aguja es el método principal para obtener muestras de tejido o células tumoral es para el diagnóstico histopatológico. Estos sistemas de biopsias por punción incluyen la citología por aspiración con aguja fina (PAAF), la biopsia con aguja gruesa (CNB) y la biopsia de mama asistida por vacío (VABB). En general, la obtención de muestras permite analizar e identificar rápidamente el tejido patológico y la morfología celular para ayudar a los médicos a realizar un diagnóstico patológico. (He et al., 2020)

Desde el punto de vista histológico se clasifica en carcinoma in situ 25% (proliferación clonal de células epiteliales confinadas al sistema ductal/lobulillar) e invasivo 75% (proliferación que compromete más allá de la membrana basal). (Palmero Picazo et al., 2021)

Los tipos más comunes de carcinomas invasivos son el carcinoma ductal invasivo (CDI), 8 de cada 10 casos y el carcinoma lobulillar invasivo, 1 de cada 10 casos. Existen además otros tipos de cáncer de mama menos comunes y suelen representar <5% de todos los cánceres de mama, estos se nombran en base a los caracteres histológicos.

Algunos de estos cánceres pueden tener un mejor pronóstico que el carcinoma ductal invasivo, como es el caso del carcinoma quístico adenoide, el adenoescamoso de bajo grado, el carcinoma medular, el mucinoso, el papilar y el tubular. Por otro lado, presentan peor pronóstico los carcinomas metaplasicos (no adenoescamoso), el carcinoma micropapilar y el carcinoma mixto (características de ductal y lobulillar invasivo). El tratamiento del cáncer de mama invasivo depende del estadio en que esté al momento del diagnóstico y de otros factores, como el subtipo molecular. (Tracy Wyant, RN, DNP, AOCN, CHPN, GERO-BC, EBP-C, CPPS, s.f.)

Dichas variables reciben un valor de 1 a 3, el cual luego se suma para generar una calificación:

- Formación de túbulos (1 - 3 puntos):
 - > 75% (1 punto)
 - 10 - 75% (2 puntos)
 - < 10% (3 puntos)
- Pleomorfismo nuclear (1 - 3 puntos):
 - Pequeño, regular, uniforme, similar a las células epiteliales ductales normales, 2 - 3x RBC (1 punto)
 - Aumento moderado de tamaño/variabilidad (2 puntos)
 - Núcleos grandes, marcada variación, a menudo cromatina vesicular con nucléolos prominentes (3 puntos)
- Recuento mitótico (1 - 3 puntos): según área de campo microscópico

Puntuación total

- 3 - 5 puntos: grado 1
- 6 - 7 puntos: grado 2
- 8 - 9 puntos: grado 3

Este método para la clasificación histológica proporciona información pronóstica importante y, si el protocolo de clasificación se sigue de manera constante, se pueden obtener resultados reproducibles, que además se puedan usar para estratificar a los pacientes individuales para el tratamiento adecuado (Elston & Ellis, 1991).

Sin embargo, dicha clasificación histológica no es suficiente para determinar el tratamiento a emplear, siendo necesaria la determinación a nivel de las células cancerígenas de receptores citoplasmáticos, nucleares o de superficie, siendo los más importantes los hormonales (estrógeno y progesterona) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), su presencia o ausencia en combinación con el índice de proliferación (ki67) genera subtipos moleculares:

- Luminal A: presentan positividad para los receptores de estrógeno y progesterona, mostrando buena respuesta terapéutica y un pronóstico optimo. KI67 <14%.
- Luminal B: muestra 2 patrones, el luminal B/HER2 + que posee receptores hormonales y HER2 + y el luminal B/HER2 - con receptores hormonales + y HER2 - asociado a un Ki67 >14%, ambos con peor pronóstico en relación al luminal A y respuesta a la terapia hormonal.
- HER 2+: posee receptores hormonales negativos y un HER2 +, mostrando un pronóstico intermedio con buena respuesta a la inmunoterapia y poco a la quimioterapia.
- Triple negativo: presenta negatividad a los 3 receptores, con buena respuesta a la quimioterapia, pero con altas tasas de recidiva (Palmero Picazo et al., 2021).

Los carcinomas de tipo luminal son con mayor frecuencia tumores bien diferenciados, con ganglios axilares negativos; por su lado los HER2 + y triple negativo tienden a ser pobremente diferenciados mostrando unas tasas de sobrevida mucho menor (Bueno & Arturo, 2017). por otro lado, la subclasificación molecular del carcinoma de mama triple negativo va en relación con el pronóstico, la supervivencia y tiene potencial en el desarrollo de terapias personalizadas (Barbecho Chuisaca, 2022).

2.1.4 *Formulación del problema*

Ante la alta tasa de morbilidad y mortalidad reportadas en el Perú, referente al cáncer de mama, en especial en Lima, sumado a los hallazgos encontrados en diversos estudios que recalcan la importancia del subtipo molecular y el papel de la edad en relación a la terapéutica y pronóstico, queremos averiguar lo siguiente: ¿Cuál es la correlación entre el grupo etario y el subtipo molecular de cáncer de mama según marcadores de inmunohistoquímica en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2018 – 2022?

2.2 Hipótesis

Hipótesis general:

H₀: No existe correlación entre el grupo etario y el subtipo molecular de cáncer de mama invasivo según marcadores de inmunohistoquímica. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2018 – 2022

H₁: Existen correlación entre el grupo etario y el subtipo molecular de cáncer de mama invasivo según marcadores de inmunohistoquímica. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2018 – 2022

2.3 Objetivos de la investigación

2.3.1 *Objetivo general*

Determinar la correlación entre el grupo etario y el subtipo molecular de cáncer de mama invasivo según marcadores de inmunohistoquímica. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2018 – 2022

2.3.2 *Objetivos específicos*

- Determinar la distribución por grupo etario de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama invasivo en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-2022
- Determinar la distribución por tipo histológico de cáncer de mama invasivo en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-2022
- Determinar la distribución por grado histológico según Nottingham del cáncer de mama en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-2022
- Determinar la distribución por subtipo molecular del cáncer de mama invasivo determinado por inmunohistoquímica en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-2022
- Identificar los factores de mal pronóstico histológicos asociados al diagnóstico de cáncer de mama invasivo, en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-2022
- Identificar el índice de expresión del ki67 en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama invasivo en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-2022
- Determinar la correlación entre el grupo etario y el subtipo molecular del cáncer de mama invasivo en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-2022

2.4 Evaluación del problema

El cáncer de mama en el Perú es la segunda neoplasia más frecuente, afectando principalmente a mujeres por encima de los 50 años de edad, teniendo un gran impacto en su salud y entorno social, generando además un gasto económico para el estado.

Partiendo en que el cáncer de mama no es una entidad de característica única, sino que corresponde a un grupo heterogéneo, con múltiples subtipos histológicos y moleculares y que cada uno de estos muestran su propia respuesta frente a la terapéutica con un

pronóstico diferente, cobra importancia determinar el tipo histológico y subtipo molecular que se presentan en nuestra población y su correlacionarlo con variables epidemiológicas básicas como el grupo etario en el cual se halla la paciente al momento de diagnóstico.

2.5 Justificación e importancia del problema

2.5.1 Justificación legal

- Constitución Política del Perú (Artículo N° 2 y 14): “Promoción del desarrollo científico y tecnológico” y “Libertad de creación intelectual, artística y científica”.
- Ley General de Salud (N° 26842): “Promoción y divulgación de la investigación científica y tecnológica”.
- Ley del Marco de Ciencia y Tecnología (Ley N° 28303 - Art N° 2 y 14): “Desarrollo, promoción, transferencia y difusión de la ciencia e innovación tecnológica como una demanda pública de interés nacional” y “Principios de la investigación”.
- Ley universitaria (N° 30220 - Capítulo VI): “Fomento de la investigación, su financiamiento, participación directa de la universidad y respeto por los derechos de autor y las patentes”.
- Reglamento del Sistema Nacional de Residentado Médico (Resolución suprema N° 002-2006-SA – Art N° 17): “Las actividades académicas y de investigación forman parte de las responsabilidades del residente”.
- Directiva Sanitaria N° 065-MINSA/DGE-V.01 “Directiva sanitaria para la vigilancia epidemiológica de enfermedades zoonóticas, accidentes por animales ponzoñosos y epizootias”
- Ley de prevención del cáncer en las mujeres (N.º 31561) “tiene por objeto establecer medidas complementarias para la prevención del cáncer en las mujeres, el control y atención especializada del cáncer de mama y de cuello uterino”

2.5.2 Justificación teórico-científico

Uno de los mayores problemas a los cuales se enfrentan aquellos pacientes diagnosticados con cáncer de mama es llegar a una terapéutica adecuada, la cual parte en gran medida del diagnóstico del subtipo molecular, ya que se conoce que los receptores hormonales (RH) predicen la respuesta de la terapia endocrina, separando los pacientes que podrían beneficiarse de tales tratamientos y aquellos que por el contrario no es aplicable y requieren otras opciones terapéuticas (Nicolini et al., 2018). De igual manera algunos estudios muestran que los subtipos con RH positivo por IHQ son los más frecuentes y tienen una mejor supervivencia global comparada con los pacientes triple negativos (Valle-Solís et al., 2019).

Por ello, urge determinar dentro de nuestra población cual es la distribución de subtipos moleculares de cáncer de mama, así como su relación con el grupo etario, el grado histológico y otros factores histopatológicos de mal pronóstico, para plantear opciones terapéuticas adecuadas y conocer el pronóstico a la hora de un diagnóstico de cáncer de mama en nuestra población.

2.5.3 Justificación práctica

El determinar la distribución por subtipos moleculares del cáncer de mama en relación al grupo etario y el grado histológico va a contribuir de manera directa en conocer la realidad local a la que se enfrenta nuestra población y a establecer una correlación entre dichas variables.

De igual modo la investigación puede eruir como punto de partida para conocer la relación entre el subtipo molecular del cáncer de mama y los efectos terapéuticos, así como la identificación de otros factores histopatológicos de mal pronóstico en nuestra población.

El propósito de este estudio es por ende establecer la correlación entre el subtipo molecular del cáncer de mama y el grupo etario, en pacientes diagnosticados en el servicio de anatomía patológica del Hospital Nacional Dos De Mayo, entre el 2018 y 2022.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo, correlacional.

3.2 Diseño de investigación

Transversal, no experimental.

3.3 Universo de pacientes que acuden a la Institución

Pacientes diagnosticados en el servicio de anatomía patológica del hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo de tiempo comprendido entre 2018 y el 2022.

3.4 Población a estudiar

En este estudio se consideró como población a los pacientes diagnosticados con cáncer de mama a través de biopsia por aguja gruesa (BAG), que cuenten con gradación por sistema de Nottingham y determinación inmunohistoquímica de RE, RP, HER2 y KI67 en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre el año 2018 y el 2022.

Unidad de análisis: en esta investigación se consideró como unidad de análisis el reporte anatomopatológico de un paciente diagnosticado en el servicio de anatomía patológica del Hospital Dos de Mayo en el periodo de estudio comprendido entre el mes de enero del 2018 y diciembre 2022 con registro en la base de datos del servicio de anatomía patológica del Hospital Nacional Dos de Mayo.

De esta manera la población estaría conformada por:

Aproximadamente 100 pacientes diagnosticados con cáncer de mama con determinación inmunohistoquímica en el Hospital Nacional Dos de Mayo de enero del 2018 a diciembre del 2022.

3.5 Muestra de estudio o tamaño muestral

Debido a que la población es fácil de acceder, se considerará a la totalidad como muestra de estudio, por tal la muestra la comprenderán:

100 pacientes diagnosticados con cáncer de mama que encajen dentro de los criterios de inclusión y exclusión.

Tipo y técnica de muestreo: El tipo de muestreo será el no probabilístico y la técnica por conveniencia.

3.6 Criterios de Inclusión y exclusión

3.6.1 Criterios de Inclusión

- Todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama invasivo por biopsia por aguja gruesa, que cuenten con gradación por sistema de grado de Nottingham y perfil de inmunohistoquímica, en el cual se incluyan RE, RP, HER2 y KI67.

3.6.2 Criterios de Exclusión

- Informes anatomopatológicos no concluyente o que no cuenten con sistema de grado de Nottingham.
- Pacientes diagnosticados por técnicas diferentes a la biopsia por aguja gruesa (BAG)
- Informes en los cuales no se haya realizado perfil de inmunohistoquímica mínimo, entendiéndose este como RE, RP, HER2 y KI67.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento quimioterápico para cáncer de mama, previo a la toma de muestra.
- Datos epidemiológicos incompletos o pérdida parcial de los registros en el informe anatomopatológico.

3.7 Variables de estudio

3.7.1. Independiente

Epidemiológicos (edad y sexo)

Datos histopatológicos (tipo histológico, grado histológico de Nottingham, invasión linfovascular, invasión perineural)

3.7.2. Dependiente

Inmunohistoquímica (RE, RP, HER2 y ki67)

Subtipo molecular del cáncer de mama

3.8 Operacionalización de variables

Variable:		Definición:	Tipo de variable	Escala de medición:	Criterio de medición:	Instrumento de medición:	
Independientes	Epidemiológicos	Edad	Tiempo vivido del nacimiento al momento de la evaluación.	Cuantitativo	Intervalo	<30 años 31-40 años 41-50 años 51-60 años >61 años	Ficha de recolección
		Sexo	Condición biológica que diferencia hombres y mujeres	Cualitativo	Nominal	Masculino Femenino	
	Histopatológicos	Tipo histológico	Descripción de un tumor según cuán anormales se ven las células y los tejidos cancerosos al microscopio	Cualitativo	Nominal	Ca ductal invasivo tipo NOS Ca lobulillar invasivo Ca mucinoso Ca metaplasico Otros	Ficha de recolección
		Grado histológico de Nottingham	Es una escala que mide la formación glandular, el nivel de pleomorfismo nuclear y el conteo mitótico.	Cualitativo	Ordinal	Grado 1 Grado 2 Grado 3	
		Invasión linfovascular	Presencia de células cancerosas en un espacio con revestimiento endotelial	Cualitativo	Nominal	Identificado No identificado	
		Invasión perineural	Presencia de células cancerosas entorno o alineadas a lo largo de una fibra nerviosa	Cualitativo	Nominal	Identificado No identificado	
	Dependiente	Inmunohistoquímica	Receptores de estrógeno	Proteínas ubicadas a nivel celular con capacidad de regular la expresión genética en base a niveles hormonales.	Cualitativo	Nominal	Positivo Negativo
Receptores de progesterona			Cualitativo		Nominal	Positivo Negativo	
HER2			Es una proteína en el exterior de todas las células mamarias	Cualitativo	Nominal	Positivo Equivoco Negativo	

		que promueve el crecimiento				
	KI67	Marcador inmunohistoquímico de proliferación celular	Cuantitativo	Intervalo	<20% 21-40% 41-60% 61-80% >81%	
	Subtipo molecular del cáncer de mama	Clasificación de cáncer de mama en relación a receptores hormonales (RE, RP), HER2 y KI67%	Cualitativo	Nominal	Luminal A Luminal B (HER2 +) Luminal B (HER2 -) HER2 positivo Triple negativo	Ficha de recolección

3.9 Técnicas e instrumento de recolección de datos

El mecanismo para la obtención de datos será la observación de la unidad de análisis y el instrumento será la ficha de recolección de datos, la cual comprenderá las siguientes secciones:

- A. Datos epidemiológicos, donde se encasillará a los pacientes en 5 grupos etarios, además se consignará el sexo del paciente.
- B. Datos histopatológicos, se evaluará el tipo histológico, el grupo de grado según Nottingham (abordando cada una de sus variables), la identificación de invasión linfática/vascular y/o perineural.
- C. Datos de marcaje de inmunohistoquímica, se evaluarán los receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y el HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano); en cuanto al marcaje del KI67 se hará a través del porcentaje de expresión encasillándose a los pacientes en 5 grupos según el resultado.
- D. Subtipo molecular, el cual será identificado por la expresión de inmunomarcadores.

Luego la validez del instrumento será evaluada a través del juicio de 5 expertos, los cuales contrastarán ítems referidos al contenido de la ficha de recolección, donde un alto % de validez significará que el instrumento es válido para su uso.

3.10 Procesamiento y Análisis de Datos

Se realizará una base de datos con el programa SPSS 26, con la información recolectada desde los reportes anatomopatológicos, considerando los criterios de selección.

Análisis descriptivo: Se realizarán cálculos de frecuencias absolutas y relativas correspondientes a las variables cualitativas y estimación de promedio y desviación estándar en el caso de las variables cuantitativas.

Análisis inferencial: Para determinar la correlación del subtipo molecular del cáncer de mama se aplicará la prueba Chi cuadrado, para las variables cualitativas o para el caso de las cuantitativas las pruebas t de Student o U de Mann Whitney, dependiendo de la normalidad de los datos, adicionalmente se calculará la Razón de Prevalencia (RP), considerando para ambos casos la significancia del 5%, es decir que un p-valor menor a 0.05 será significativo.

Los resultados serán presentados en tablas simples y de doble entrada, además de diagramas estadísticos. Se usará la herramienta Microsoft Excel 365.

CAPÍTULO IV

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1 Plan de acciones:

Estas se especifican en el Ítem 4.4

4.2 Asignación de recursos:

4.2.1 *Recursos humanos:*

Investigador

Asesor de investigación y estadístico

4.2.2 *Recursos materiales:*

Servicios y bienes

4.3 Presupuesto o costo del proyecto

RECURSOS	N.º	C.U.	TOTAL
- Asesor de investigación	1	S/. 1000.00	S/. 1000.00
- Asesor estadístico	1	S/. 520.00	S/. 520.00
- Digitador	1	S/. 300.00	S/. 300.00
- Materiales de escritorio	-	S/. 200.00	S/. 200.00
- Papel bond a4.	4 millares	S/. 33.00	S/. 132.00
- Fotocopias	500	S/. 0.20	S/. 100
- USB- 16 GB	1	S/. 50.00	S/. 50.00
- Otros gastos	-	-	S/. 200.00
Total			S/2,502.00

4.4 Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	2023					
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
1. Búsqueda bibliográfica						
2. Elaboración de proyecto						
3. Presentación para su aprobación						
4. Correcciones de proyecto						
5. Recolección de datos						
6. Análisis y discusión						
7. Elaboración de conclusiones						
8. Elaboración de informe						
9. Publicación-sustentación						

CAPÍTULO V

Referencias bibliográficas

- Barbecho Chuisaca, P. E. (2022). *Cáncer de mama triple negativo: Caracterización molecular* [MasterThesis, Quito : UCE].
<http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/26551>
- Bueno, M., & Arturo, G. (2017). Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34(3), 472-477.
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.343.2530>
- DeSantis, C. E., Bray, F., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Anderson, B. O., & Jemal, A. (2015). International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 24(10), 1495-1506. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0535>
- Elston, C. W., & Ellis, I. O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19(5), 403-410.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>
- He, Z., Chen, Z., Tan, M., Elingarami, S., Liu, Y., Li, T., Deng, Y., He, N., Li, S., Fu, J., & Li, W. (2020). A review on methods for diagnosis of breast cancer cells and tissues. *Cell Proliferation*, 53(7), e12822. <https://doi.org/10.1111/cpr.12822>
- Inmunohistoquímica*. (s. f.). Salud Savia. Recuperado 14 de enero de 2023, de <https://www.saludsavia.com/contenidos-salud/otros-contenidos/inmunohistoquimica>

- Khalaf, H., Mohammed, A., Shukur, S., Alhalabi, N., Almothafar, B., Hassan, M., & Abu, A. (2022). Breast cancer: Age incidence, hormone receptor status and family history in Najaf, Iraq. *Journal of Medicine and Life*, *15*(10), 1318-1321. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0296>
- Li, C.-L., Wu, C.-C., Kan, J.-Y., Chen, F.-M., Hou, M.-F., Chuang, C.-H., Huang, H.-I., & Ou-Yang, F. (2022). The impact of age group in breast cancer survival outcome according to neoadjuvant treatment response: A matched case-control study. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, *38*(3), 277-282. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12475>
- Li, N., Deng, Y., Zhou, L., Tian, T., Yang, S., Wu, Y., Zheng, Y., Zhai, Z., Hao, Q., Song, D., Zhang, D., Kang, H., & Dai, Z. (2019). Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Journal of Hematology & Oncology*, *12*(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0828-0>
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer : Targets and Therapy*, *11*, 151-164. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
- Nicolini, A., Ferrari, P., & Duffy, M. J. (2018). Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Seminars in Cancer Biology*, *52*(Pt 1), 56-73. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.08.010>
- Palmero Picazo, J., Lassard Rosenthal, J., Juárez Aguilar, L. A., & Medina Núñez, C. A. (2021). Cáncer de mama: Una visión general. *Acta Médica Grupo Ángeles*, *19*(3), 354-360. <https://doi.org/10.35366/101727>
- Plan cancer de mama Peru.* (s. f.). Recuperado 13 de enero de 2023, de <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf>

Santaballa, A. (s. f.). *Cancer de mama—SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica*

© 2019. Recuperado 13 de enero de 2023, de <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2>

Su, H., Li, X., Lv, Y., & Qiu, X. (2022). Breast Cancer Epidemiology and Survival

Analysis of Shenyang in Northeast China: A Population-Based Study from 2008 to 2017. *The Breast Journal*, 2022, 6168832. <https://doi.org/10.1155/2022/6168832>

Tracy Wyant, RN, DNP, AOCN, CHPN, GERO-BC, EBP-C, CPPS. (s. f.). *Cáncer de*

seno invasivo (IDC/ILC). Recuperado 13 de enero de 2023, de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/tipos-de-cancer-de-seno/cancer-invasivo-del-seno.html>

Valle, M. R., & Montesino, G. G. (2020). Cáncer de mama invasivo según subtipos

moleculares en la provincia Pinar del Río. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 24(5), Art. 5.

Valle-Solís, A. E., Miranda-Aguirre, A. P., Mora-Pérez, J., Pineda-Juárez, J. A., Gallardo-

Valencia, L. E., Santana, L., Cervantes-Sanchez, G., & Cárdenas-Cárdenas, E. (2019). [Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante inmunohistoquímica: Un estudio retrospectivo]. *Gaceta Médica De Mexico*, 155(Suppl 1), S50-S55. <https://doi.org/10.24875/GMM.19005133>

CAPÍTULO VI

ANEXOS

6.1 Definición de términos

Inmunohistoquímica: es un procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de anticuerpos (proteína inmunitaria que se adhiere al antígeno de forma específica para señalar y que sea destruido), para detectar antígenos (molécula o sustancia capaz de producir una respuesta inmune) en un corte o sección de tejido biológico. (*Inmunohistoquímica*, s. f.)

6.2 Matriz de consistencia

Formulación de problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Metodología
¿Cuál es la correlación entre el grupo etario y el subtipo molecular de cáncer de mama según marcadores de inmunohistoquímica en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2018 – 2022?	<p>General: Determinar la correlación entre el grupo etario y el subtipo molecular de cáncer de mama según marcadores de inmunohistoquímica. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2018 – 2022</p> <p>Específicos: Determinar la distribución por grupo etario de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-2022</p> <p>Determinar la distribución por tipo histológico de cáncer de mama en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-2022</p> <p>Determinar la distribución por grado histológico según Nottingham del cáncer de mama en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-2022</p> <p>Determinar la distribución por subtipo molecular del cáncer de mama determinado por inmunohistoquímica en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-2022</p> <p>Identificar los factores de mal pronóstico histológicos asociados al diagnóstico de cáncer de mama, en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-2022</p>	<p>Hipótesis general:</p> <p>Ho: No existe correlación entre el grupo etario y el subtipo molecular de cáncer de mama según marcadores de inmunohistoquímica. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2018 – 2022.</p> <p>Hi: Existen correlación entre el grupo etario y el subtipo molecular de cáncer de mama según marcadores de inmunohistoquímica. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2018 – 2022.</p>	<p>Variable independiente Epidemiológicos (edad y sexo) Datos histopatológicos (tipo histológico, grado histológico de Nottingham, invasión linfovascular, invasión perineural)</p> <p>Variable dependiente Inmunohistoquímica (RE, RP, HER2 y ki67) Subtipo molecular del cáncer de mama</p>	<p>Tipo de estudio: Estudio retrospectivo, descriptivo, correlacional.</p> <p>Diseño y tipo de estudio: Transversal, no experimental.</p> <p>Población de estudio: Aproximadamente 100 pacientes diagnosticados con cáncer de mama con determinación inmunohistoquímica en el Hospital Nacional Dos de Mayo de enero del 2018 a diciembre del 2022.</p> <p>Muestra 100 pacientes diagnosticados con cáncer de mama que encajen dentro de los criterios de inclusión y exclusión.</p> <p>Técnica e instrumento de recolección: observación de la unidad de análisis. Instrumento ficha de recolección de datos</p> <p>Análisis estadístico: Chi cuadrado T de student RP</p>

	<p>Identificar el índice de expresión del ki67 en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-202</p> <p>Determinar la correlación entre el grupo etario y el subtipo molecular del cáncer de mama en el Hospital Nacional Dos de Mayo 2018-2022</p>			
--	---	--	--	--

6.4 Formato de juicio de expertos

Estimado juez experto (a): _____

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjuntan:

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

Id	Criterios	Si	No	Observación
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.			
2	El instrumento responde a los objetivos del estudio.			
3	La estructura del instrumento es adecuada.			
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.			
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.			
6	Los ítems son claros y comprensibles.			
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.			

Sugerencias:.....

 Firma y sello