



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**VALOR PREDICTIVO DE LOS BIOMARCADORES  
INMUNOHISTOQUÍMICOS CONVENCIONALES EN EL CÁNCER DE  
MAMA EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL  
MILITAR CENTRAL DESDE ENERO DEL 2010 A DICIEMBRE DE 2016**

**TESIS:**

Para optar el título profesional de Médica Cirujana

**AUTORAS:**

Palomino Secca, Iris Gabriela (ORCID:0000-0001-9713-9110)  
Peña Tuya, Mariella Lucia (ORCID:0000-0003-1100-5133)

**ASESOR:**

Malpartida Palomino, Robert, M.C. (ORCID: 0000-0002-7172-1687)

**Lima, Perú**

**2023**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de las Autoras**

APELLIDOS Y NOMBRES: Palomino Secca, Iris Gabriela

DNI DEL TESISISTA: 75619795

ORCID: 0000-0001-9713-9110

APELLIDOS Y NOMBRES: Peña Tuya, Mariella Lucia

DNI DEL TESISISTA: 70164038

ORCID: 0000-0003-1100-5133

### **Datos de Asesor**

APELLIDOS Y NOMBRES: Mc. Malpartida Palomino, Robert

DNI DEL ASESOR: 41553263

ORCID: 0000-0002-7172-1687

### **Datos del Jurado**

JURADO 1: Dr. De La Cruz Vargas, Jhony Alberto

DNI: 06435134

ORCID: 0000-0002-5592-0504

JURADO 2: Mg. Vela Ruiz, Jose Manuel

DNI: 72849690

ORCID: 0000-0003-1811-4682

JURADO 3: Mg. Quiñones Laveriano, Dante Manuel

DNI: 46174499

ORCID: 0000-0002-1129-1427

Campo de conocimiento OCDE: 3.02.21

Código de programa: 912016

### **Dedicatoria**

Le dedico esta tesis a mi prima Susana, quien se encontraba en una lucha contra el cáncer cuando inicié este proyecto, para esa mujer valiente, quien fue el motivo de esta investigación para poder salvar a más mujeres como ella. Y a Dios para que hoy y siempre la tenga en su gloria.

A mis padres, por apoyarme y no dejar de creer en mí a pesar de las adversidades; a mi hermana, por acompañarme y aconsejarme mientras juntas recorremos el mismo camino; a mis amigos por la motivación de seguir adelante; y a mis abuelos, que a pesar que ya no estén a mi lado siguen siendo fuente de inspiración.

## **Agradecimiento**

Agradezco a Dios, porque gracias a él estamos en este camino de vocación y amor. Sobre todo, a nuestros padres por apoyarnos en todas nuestras metas, por guiarnos en este camino tan largo, por cuidar de nosotras y brindarnos su amor incondicional, motivarnos día a día y sobre todo a siempre perseguir mis sueños.

## Resumen

**Objetivos:** Determinar el valor predictivo de los subtipos de cáncer de mama en el servicio de oncohematología del hospital militar central desde enero del 2010 a diciembre de 2016. **Materiales y Métodos:** Para ello se trabajó bajo un marco cuantitativo, alcance explicativo y corte transversal retrospectivo, cuya muestra convencional incluyó a 81 pacientes de dicho hospital. **Resultados:** Entre los principales resultados se encontró asociación entre los biomarcadores, principalmente con RE( $p=0,039$ ; HR= 0,88; IC95%=0,01-0,88) y Her-2( $p=0,001$ ; HR= 0,02; IC95%= 0,00-0,21) con la condición del paciente, Así mismo se encontró relación entre grado nuclear y supervivencia ( $p=0.005$ ) al igual que para condición del paciente ( $p=0,001$ ; HR= 17,09; IC 95%=4,70-310,92). Además se evidenció que valores de PIV bajo obtuvieron mayor supervivencia, en comparación al nivel alto de PIV ( $p=0,000$ ), de la misma forma se mostró relación con condición del paciente ( $p=0,001$ ; HR=17,09; IC95%=3,08-94,86). **Conclusiones:** Se determinó que la clasificación inmunohistoquímica puede ser un factor importante en el pronóstico y supervivencia de las pacientes, preferentemente con receptor de estrógeno y Her-2 asociados a mejor condición del paciente. Existe relación entre un valor más bajo de PIV y una mayor sobrevida en pacientes con cáncer de mama, entonces esta podría ser útil para predecir la supervivencia de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. En relación a los subtipos e IMC no se halló relación significativa con la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, marcadores inmunohistoquímicos, estadio clínico, grado nuclear, valor pan inmuno-inflamatorio, supervivencia.

## Abstract

**Objectives:** To determine the predictive value of the subtypes of breast cancer in the oncohematology service of the central military hospital from January 2010 to December 2016. **Materials and Methods:** For this, we worked under a quantitative framework, explanatory scope and retrospective cross-section. , whose conventional sample includes 81 patients from said hospital. **Results:** Among the main results, an association was found between the biomarkers, mainly with RE ( $p=0.039$  HR= 0.88 IC95%=0.01-0.88) and Her-2 ( $p=0.001$  HR= 0.02 IC95 % = 0.00-0.21) with the patient's condition. Likewise, a relationship was found between nuclear grade and survival ( $p=0.005$ ) as well as for the patient's condition ( $p=0.001$  HR= 17.09 IC 95% =4.70-310.92). In addition, it was evidenced that low PIV values obtained greater survival, compared to the high level of PIV ( $p=0.000$ ), in the same way a relationship was shown with the patient's condition ( $p=0.001$  HR=17.09 IC95%=3, 08-94,86). **Conclusions:** It is required that the immunohistochemical classification can be an important factor in the prognosis and survival of patients, preferably with estrogen receptor and Her-2 associated with a better condition of the patient. There is a relationship between a lower PIV value and a longer survival in patients with breast cancer, so this could be useful to predict the survival of patients diagnosed with breast cancer. In relation to the subtypes and IMC, no significant relationship was found with the survival of patients with breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer, immunohistochemical markers, clinical stage, nuclear grade, pan-immuno-inflammatory value, survival.

## ÍNDICE

Contenido

<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>2</b>
1.1. Planteamiento del problema .....	2
1.2. Formulación del problema.....	3
1.3. Línea de Investigación.....	3
1.4. Justificación del Estudio .....	4
1.5. Delimitación .....	5
1.6. Objetivos.....	5
1.6.1. General .....	5
1.6.2. Específico.....	5
2.1 Antecedentes de la Investigación.....	6
2.1.1. Antecedentes internacionales .....	6
2.1.2. Antecedentes nacionales.....	11
2.2. Bases teóricas .....	15
2.3. Definición de conceptos operacionales.....	28
<b>CAPÍTULO III: Hipótesis y variables</b> .....	<b>29</b>
3.1 Hipótesis .....	29
3.1.1. Hipótesis General.....	29
3.1.2. Hipótesis específicas .....	29
3.2. Variables principales de investigación.....	29
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b> .....	<b>30</b>
4.1. Tipo y diseño de estudio .....	30
4.2. Población y muestra .....	30
4.3. Operacionalización de variables .....	33
4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	37
4.5. Recolección de datos .....	37
4.6. Técnica de procesamiento y análisis de datos .....	37
4.7. Aspectos éticos .....	37
<b>CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>38</b>
5.1. Resultados .....	38
5.2. Discusión de los resultados .....	53
<b>CAPÍTULO VI: Conclusiones y Recomendaciones</b> .....	<b>62</b>
6.1. Conclusiones.....	62
6.2. Recomendaciones.....	62
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>64</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>72</b>

## **ANEXOS**

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS

ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA

ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER

ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA

ANEXO 9: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

ANEXO 10: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS

ANEXO 11: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP.

## **LISTA TABLAS**

Tabla 1. Frecuencia de factores sociodemográficos en pacientes con cáncer de mama en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central desde enero de 2010 a diciembre del 2016.

Tabla 2. Frecuencia de marcadores inmunohistoquímicos, subtipos moleculares, GH, GN, estadios en pacientes con cáncer en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central desde enero del 2010 a diciembre de 2016.

Tabla 3. Análisis bivariado entre condición en pacientes mujeres con cáncer de mama en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central desde enero del 2010 a diciembre de 2016.

## **LISTA DE GRÁFICOS**

FIGURA N°1. Sobrevida global según clasificación inmunohistoquímica basados en receptores estrógeno en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar desde enero de 2010 a diciembre del 2016.

FIGURA N°2. Sobrevida global según clasificación inmunohistoquímica basados en receptores progesterona en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar del periodo de enero de 2010 a diciembre del 2016.

FIGURA N°3. Sobrevida global según clasificación inmunohistoquímica basados en Her-2 en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar desde enero de 2010 a diciembre del 2016.

FIGURA N°4. Sobrevida global según clasificación inmunohistoquímica basados en Ki67 en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar desde enero de 2010 a diciembre del 2016.

FIGURA N°5. Sobrevida global según subtipo molecular en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar desde enero de 2010 a diciembre del 2016.

FIGURA N°6. Sobrevida global según grado nuclear en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar desde enero de 2010 a diciembre del 2016.

FIGURA N°7. Sobrevida global según grado histológico en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar del periodo de enero de 2010 a diciembre del 2016.

FIGURA N°8. Sobrevida global según estadios en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar desde enero de 2010 a diciembre del 2016.

FIGURA N°9. Distribución de PIV (valor pan inmuno-inflamatorio) según sobrevida en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar desde enero del 2010 a diciembre de 2016.

## **Introducción**

En las naciones en desarrollo y en aquellas que no, el cáncer de mama se encuentra presente, y constituye una de las enfermedades más habituales en las mujeres alrededor del mundo; por ende, conocer medidas para realizar un correcto diagnóstico y detección es importante (1). Se conoce la existencia de los marcadores desde hace más de treinta años y son de utilidad en el cáncer de mama (2). Por otro lado, los marcadores inmunohistoquímicos son un elemento actualmente que ayudan a realizar un pronóstico más acertado de dicho cáncer (3), por ello, el estudio inmunohistoquímico en aquellas que tienen este tipo de cáncer representa una valiosa herramienta. Así mismo se cuenta con estudios recientes sobre la relación de PIV (valor pan inmuno inflamatorio) que evidenciaron que el PIV es el marcador inmunológico e inflamatorio más reciente que puede influir en el pronóstico y la predicción del cáncer de mama. Para aclarar la naturaleza específica de la eficacia de la VIP será necesario realizar más investigaciones con poblaciones de pacientes más amplias, incluidas poblaciones de pacientes con subtipos variados (4).

Este estudio busca solventar el vacío científico respecto al tema, pues en el Perú existen datos numéricos representativos en cuanto al cáncer de mama; por lo que, incrementar estudios relacionados a los biomarcadores inmunohistoquímicas y su aporte para realizar el pronóstico y evolución del padecimiento en cuestión resulta esencial; a su vez se busca, tener un mejor atención a las pacientes proporcionando datos más confiables; así como, el incremento de información a la comunidad de la salud, principalmente a los especialistas en este tipo de cáncer.

## CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### 1.1. Planteamiento del problema

El cáncer de mama es la clase de cáncer más habitual en las mujeres. Según la OMS, una de cada doce mujeres tendrá cáncer de mama (5). Si bien la biología molecular nos ha permitido una mayor comprensión sobre el cáncer de mama respecto a su biología básica; también, se pudo identificar nuevos marcadores tumorales con el fin de evaluar nuevas terapias, predecir el pronóstico de las pacientes y con ello reducir la mortalidad (6). Por ello se considera a la inmunohistoquímica como una herramienta confiable, que subclasifica en diversas categorías a las neoplasias usando marcadores, además permite proporcionar los requisitos previos para el diagnóstico y predicción. (7).

A nivel internacional, en 2020 se advirtió cáncer de mama a 2,3 millones de mujeres y 685 mil de ellas fallecieron a raíz de esta neoplasia (5). La prevalencia de esta enfermedad mundialmente es de 30.3% situándose como la causa de fallecimiento más frecuente en el año 2020 (8). En Estados Unidos, la tasa de mortalidad aumentó un 0.5% al año desde el 2010 al 2019; sin embargo, desde 1989 al 2020 el índice bajó un 43% lo que representa 460 mil fallecimientos menos (9). En Países Bajos esta clase de cáncer es frecuente en mujeres con menos de 40 años, cada año se logra registrar alrededor de 600 nuevas víctimas (10). Por otro lado, existen estudios posteriores al perfil de expresión génica realizados en Perú que han demostrado la existencia de los cinco subtipos moleculares intrínsecos los cuales son útiles para seleccionar el tipo de terapia al cáncer en cuestión (11).

Además, el cáncer de mama es la neoplasia más común en las mujeres y la sexta clase de cáncer con mayor mortalidad a nivel general, con una afluencia al año

estimada de 28 casos por 100.000 ciudadanos y un índice de mortalidad al año de 9,2 casos por 100.000 ciudadanos en Perú (12). La edad que presenta más habitualidad en el padecimiento del cáncer de mama es de los 40 a 69 años, a dicho grupo se logra diagnosticar entre las últimas etapas (13). En el año 2020, se lograron diagnosticar cerca de 6 860 mujeres con esta clase de cáncer, el 63% de los casos correspondieron a mujeres con edades que oscilan en 35 a 64 años (14).

A nivel local, el Hospital Militar Central cuenta con el servicio de oncohematología la cual se encarga de pacientes con cáncer o enfermedades afines, entre ellos se encuentra el cáncer de mama; se da día a día muertes de mujeres debido a esta patología y estudiar a fondo las maneras de mejorar el tratamiento se convierte en una necesidad; existen muchos estudios entorno a este tipo de cáncer, sin embargo, no se ha investigado con mucha frecuencia a los biomarcadores inmunohistoquímicos, los cuales pueden ser de ayuda para brindar un mejor tratamiento. En un estudio, se evidenció que el PIV cuyo valor bajo ha conseguido ser más significativo a lo que se haría referencia teniendo un PIV alto, indicador que hace que el pronóstico no sea el más esperado por el paciente (4).

## **1.2. Formulación del problema**

¿Cuál es el valor predictivo de los biomarcadores inmunohistoquímicos convencionales relacionado a supervivencia de pacientes mujeres con cáncer de mama en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central desde enero del 2010 a diciembre de 2016?

## **1.3. Línea de Investigación**

Para el estudio se planteó como línea de investigación la referida al Problema Sanitario de Cáncer enmarcada en el ítem segundo de las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud 2019-2023 del Perú (15). Así mismo corresponde a la

línea de “Cáncer” estipulada en las Líneas de Investigación 2021-2025 de la Universidad Ricardo Palma (16).

#### **1.4. Justificación del Estudio**

El estudio encuentra su justificación en tanto, la clase de cáncer abordada es el motivo de mortalidad más frecuente en mujeres que se encuentran entre la tercera y sexta etapa de vida, además se establece que es la segunda razón de padecimiento de tumores en mujeres, en este sentido, se recalca la importancia de un diagnóstico a tiempo, el cual está sujeto a las peculiaridades neoplásicas de la enfermedad, así como su tasa de propagación tumoral (17). En la población global y en el Perú, este tipo de cáncer posee una gran incidencia, asimismo, abarca una tasa de mortalidad alta. Por ello, el estudio de biomarcadores inmunohistoquímicos es importante en la actualidad en el pronóstico y evolución de las pacientes con este cáncer, por lo que la expresión de receptores de estrógenos y progesterona, así como receptores hormonales como el Her2, se consideran parámetros pronósticos en mujeres con este tipo de enfermedad cancerígena (18). Además, se han identificado como factores de predicción esenciales, para el tratamiento, antihormonal y terapias dirigidas contra el HER-2. En suma, es importante realizar un estudio de los biomarcadores inmunohistoquímicos para determinar el pronóstico y la evolución, además poder enfocar el tratamiento en nuestra población, pudiendo así mejorar la sobrevida, aunado a ello, cabe recalcar que actualmente en el Perú no se registran muchos estudios respecto al análisis de marcadores inmunohistoquímicos evaluando su valor predictivo, evidenciando un vacío del estudio.

## **1.5. Delimitación**

A nivel espacial, la investigación se desarrolló al interior del Hospital Militar Central en la ciudad de Lima; aunado a ello, a nivel temporal, se tuvo como inicio enero del 2010, el cual culminó en diciembre del 2016. Además, el presente estudio se encargó de recolectar los datos a lo largo del tiempo, se tuvo en consideración, aquellas que tuvieron la muestra inmunohistoquímica y que hayan sido atendidas en el servicio de oncohematología.

## **1.6. Objetivos**

### **1.6.1. General**

- Determinar el valor predictivo de los biomarcadores inmunohistoquímicos relacionado a supervivencia de pacientes mujeres con cáncer de mama en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central desde enero del 2010 a diciembre de 2016.

### **1.6.2. Específico**

- Evaluar el pronóstico (supervivencia) de los subtipos moleculares.
- Analizar si el IMC está asociado a la condición (vivas o fallecidas) de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.
- Determinar si el marcador pan inmuno-inflamatorio está relacionado con la sobrevida de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la Investigación

#### 2.1.1. Antecedentes internacionales

La investigación de Barrera (18) “Caracterización del cáncer de mama según la expresión del perfil Inmunohistoquímico en pacientes atendidos en el hospital militar escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, en el período comprendido entre enero 2016 y diciembre 2018”, desarrollada en el año 2020 tuvo como fin establecer este tipo de cáncer de acuerdo a la expresión del perfil inmunohistoquímico en pacientes que fueron atendidos en el centro hospitalario militar “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, durante el lapso de tiempo entre enero del 2016 y diciembre del 2018. Se realizó una investigación descriptiva de corte transversal, como muestra de estudio se consideró a 123 personas. En sus resultados se obtuvo que más del 64% eran mayores de 50 años. En cuanto al subtipo molecular Luminal B fue el más común con un 60.2%, siguiendo el Luminal A con 16.7%, Her-2 fueron 15.7% y mientras que el triple negativo presentó un porcentaje menor con 4.6%. Además, en el estudio los subtipos Her-2, triple negativo y también el 50% de los Luminal B, presentaron la proliferación del Ki-67 alto a diferencia de los Luminal A que presentaron el Ki-67 bajo, esto se puede explicar ya que este subtipo tiene un pronóstico más favorable. En cuanto al pronóstico, según la evolución de los pacientes que se encontraron vivas, pero con enfermedad o metástasis fueron el 51.9%, de esas Luminal B representan el 30.5%, el Her-2 representó el 11.11%, Luminal A represento 8.33% y un porcentaje menor en triple negativo con 0.92%. Mientras que el 47.2% se encontró erradicadas de este tipo de cáncer, estas se encontró un mayor porcentaje en Luminal B con 28.7% y

un porcentaje menor se encontró en triple negativos con 3.7%. A partir de ello, el autor logró concluir que el subtipo más frecuente y con mejor pronóstico en cuanto aquellas que estuvieron libres de la enfermedad fueron Luminal B, y se interpreta que el tipo triple negativo tiene menor índice de mujeres vivas en este estudio.

En un estudio realizado por Pastén et al. (19) desarrollado en el año 2019, “Expresión de marcadores inmunohistoquímicos en patología quirúrgica del cáncer de mama en el norte de México” Los autores llevaron a cabo un estudio descriptivo y transversal con el objetivo de detallar la expresión de marcadores inmunohistoquímicos en las piezas quirúrgicas de cáncer de mama de un grupo de mujeres en un hospital mexicano. El estudio incluyó mujeres de todas las edades y se analizaron un total de 136 expedientes. Los resultados del estudio mostraron que el subtipo histológico más prevalente fue el adenocarcinoma ductal infiltrante, con una frecuencia del 94,9% en la población, y que el subtipo molecular más común fue el luminal A, abarcando el 66,9% de la muestra. Además, se encontró que los subtipos moleculares estaban relacionados con el estadio IA, excepto el HER-2 que se correlacionó con el estadio IIA. A partir de estos hallazgos, se llegó a la conclusión de que el tumor luminal de tipo A presentaba un mejor pronóstico en comparación con otros subtipos, además de ser el más frecuente. Asimismo, se encontró que los receptores de estrógeno y progesterona tuvieron un alto grado de positividad, mientras que el HER-2 tuvo una menor frecuencia de positividad en esta muestra.

En la investigación de Gu et al. (20) desarrollado durante el 2021 “Prediction of Invasive Breast Cancer Using Mass Characteristic Frequency and Elasticity in Correlation with Prognostic Histologic Features and Immunohistochemical Biomarkers”, se trazó como fin correlacionar un nuevo parámetro de elastografía de onda cortante (SWE), la frecuencia característica de la masa (fmasa) y otra medida de elasticidad con los factores histológicos pronósticos y los biomarcadores inmunohistoquímicos (IHC) para la evaluación de carcinomas de mama heterogéneos. Este estudio consideró como muestra a 261 personas. En sus resultados se evidenció que el diámetro de masa grande tiene relación con los parámetros de elasticidad de onda con un p valor de 0.001. Asimismo, el ER y PR negativo, el estado de HER2 positivo y Ki-67 más alto tuvieron una asociación representativa con un valor de masa más bajo; se evidenció una diferencia entre fmasa y los diferentes subtipos de IHC. Concluyendo así que, los factores de mal pronóstico se asociaron con valores altos de elasticidad de onda de corte y valores bajos de frecuencia característica de masa, asimismo, se afirmó que se brinda una data importante en la predicción la invasividad del cáncer de mama gracias al nuevo parámetro de elastografía de onda cortante.

Ahora, en la investigación efectuada por Ferreyra et al. (21) desarrollado durante el 2018 bajo el nombre “Prevalencia de los subtipos de cáncer de mama según la clasificación inmunohistoquímica y su relación con las características clínico-patológicas en una clínica privada de la ciudad de Córdoba” El objetivo de la investigación fue determinar la prevalencia de los diferentes subtipos inmunohistoquímicos del cáncer de mama y su

relación con las características clínico-patológicas en pacientes de una clínica específica en Córdoba. Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y analítico retrospectivo de corte transversal, en el que se incluyó una muestra de 174 pacientes, utilizando la ji-cuadrado y T-student para el respectivo análisis, el cual arrojó como resultados que los subtipos luminal B (34%) y luminal A (33%) fueron los más frecuentes, mientras que los menos frecuentes fueron luminal B HER2 (10%), HER2 (9%) y triple negativo (3%). De estos, el subtipo luminal fue el más prevalente, y presentó características menos desfavorables que aquellos que no fueron luminales, incluyendo mayor grado nuclear y mayor compromiso ganglionar. Los autores concluyeron que la identificación del subtipo inmunohistoquímico del cáncer de mama es importante para la toma de decisiones terapéuticas y pronóstico del paciente.

El estudio realizado por Melo et al. (22), en su estudio “Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico” desarrollado en el año 2016, tuvo como propósito realizar una revisión bibliográfica sobre la clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama, centrándose en el diagnóstico, el pronóstico y la terapia. En cuanto a la metodología, para realizar el estudio se recabó información de 50 artículos recuperados, realizándose una búsqueda de estudios publicados desde el año 2000. En sus hallazgos, se evidenció como los principales marcadores biológicos a RE, RP Y HER-2, así como al grado histológico, los mismos que son utilizados con fines pronósticos o predictivos. Se hace mención que si existe la expresión de las moléculas a esto se le denominaría lesión

tumoral, dentro de ello los tumores luminales son aquellos que expresan Receptor de Estrógeno o Receptor de Progesterona y tumores no luminales no tienen RE y RP. Por lo que, los autores concluyeron que la clasificación inmunohistoquímica de este tipo de cáncer permite individualizar los casos, además esta tiene un papel prominente en el análisis, pronóstico y la distinción de un tratamiento oncológico.

Los autores Ulloa et al. (23) en su estudio “Sobrevida en pacientes con cáncer de mama según su inmunohistoquímica experiencia del Instituto Oncológico Nacional - Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, Guayaquil Ecuador” desarrollado en el año 2020, se pretendía determinar la relación entre la expresión de receptores hormonales, her2/neu y ki67 y la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. Se ejecutó una investigación descriptiva, retrospectiva. Para el estudio participaron 284 pacientes de edad media entre los 40 y 65 años. En cuanto a sus resultados, se obtuvo que el diagnóstico histopatológico en 236 pacientes fue el carcinoma ductal infiltrante y el de mayor frecuencia. Además, se encontró un porcentaje del 60% de las mujeres fallecidas presentaron valores superiores al 14% de ki67, mientras la sub clase luminal B HER 2 positivo fue la de mayor habitualidad, siendo encontrado en 95 pacientes de la población y se presentó un índice de mortalidad elevado en los triples negativos al 12.76%. En base a los resultados los autores concluyeron que el Ki67 fue un marcador eficaz para pronosticar a las pacientes, a su vez esta se interpretaba como un mal pronóstico.

En la investigación de Rebolledo et al. (24) en su indagación “Expresión de citoqueratinas en el cáncer de mama y subtipos tumorales por

inmunohistoquímica” desarrollado durante el 2016, se trazó como fin determinar el cáncer de mama en subclases moleculares a través de la expresión inmunohistoquímica de las Ck5/6, Ck7, Ck8 y Ck18 vinculados a los comunes marcadores específicos, así como examinar el progreso clínico de las diversas subclases. En la metodología, se trata de un estudio transversal, descriptivo, de nivel correlacional y no experimental considerando como muestra a 149 casos. De los resultados se observó que los subtipos luminal B y Her-2+ tenían un índice de propagación más elevado en comparación a aquellos que eran triple negativo. Dentro del estudio se realizó el seguimiento de los casos, dentro de ello se obtuvo que 29 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad en pacientes con subtipo luminal A, Her-2+ y TN. Asu vez se obtuvo una mayor tasa de supervivencia en los carcinomas luminal A y B con un 98 % a 100 %, en comparación con aquellos que tenían tumores Her-2+ y TN que la tasa de supervivencia fue de 60 %, siendo esta mucho menor. A partir de ello, los autores concluyeron que el análisis realizado a los biomarcadores moleculares ayuda a dar con un diagnóstico más acertado.

### **2.1.2. Antecedentes nacionales**

La investigación desarrollada en el año 2017 por Medina (25) titulada “Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú”, el propósito del estudio fue determinar las características clínicas y pronósticas de los carcinomas de mama en relación a sus subtipos moleculares utilizando marcadores de inmunohistoquímica. La muestra incluyó a 280 mujeres diagnosticadas con cáncer infiltrante de mama

unilateral entre 2009 y 2012, con un seguimiento promedio de 38 meses y clasificación en 4 subtipos mediante la técnica inmunohistoquímica. Los hallazgos mostraron que el subtipo luminal A fue el más común, representando el 37,5% de los casos, seguido del luminal B con el 31,4%, HER2 con el 16,4% y el triple negativo con el 14,6%. El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante, y los carcinomas de tipo lobulillar infiltrante fueron más comunes en los lumbinales A y B. La supervivencia global fue mayor en los tumores lumbinales, que presentaron menos compromiso ganglionar y mejor diferenciación, mientras que los tumores HER2 y triple negativo tuvieron peor pronóstico con menor supervivencia global debido a su pobre diferenciación y mayor compromiso ganglionar axilar.

En el estudio realizado por Mendoza et al. (26) titulado “Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú”, se desarrolló en el año 2015 y se enmarcó como fin establecer el perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en aquellos que han sido atendidos en un centro hospitalario de la ciudad arequipeña. La investigación fue descriptiva y retrospectiva, se contó con la participación de 65 mujeres a quienes se les realizó estudio por inmunohistoquímica. El cual tuvo como resultado que la expresión de RE se expresó en el 50,8% de los casos, así mismo el 44,6% expresó RP y solo el 23,1% expresó Herb-2, y las mujeres que presentaron triple negativo fue el 30,8%. Del estudio se concluyó que, los receptores estrogénicos positivos fueron los de mayor frecuencia, siendo los más sensibles a un tratamiento antihormonal y de mejor pronóstico, además que un quinto de casos expresa Herb-2, y de los casos triple negativo que representaron a un

tercio de la población, se consideraron como un mal pronóstico.

Los autores Linares y Falla (27) en su estudio “Relación entre las características patológicas y el grado histológico del cáncer de mama con su clasificación molecular en el Hospital Regional Lambayeque y clínicas privadas” desarrollado durante el 2019, en el que se plantearon como fin establecer el nexo entre las peculiaridades patológicas y el nivel histológico del cáncer de mama con su tipología molecular en aquellos que han sido atendidos en un hospital de Lambayeque y clínicas particulares en un lapso de tiempo del 2013-2016. El estudio es transversal, explicativo y de temporalidad ambispectiva. Su población fue integrada por 214 mujeres. En los hallazgos se evidenció que, el grado histológico más común de los subtipos de la clasificación molecular fue el II y III, asimismo, el carcinoma ductal infiltrante de subtipo no específico, fue el tipo histológico más dominante, aunado a ello, el 50% de los casos fue de tipo Luminal B. En el estudio se encontró que el luminal A y B fueron los más predominantes según el perfil inmunohistoquímico. Los autores llegaron a concluir que los diferentes marcadores inmunohistoquímicos son importantes respecto al proceso que llevan las pacientes.

En el estudio realizado por Mayanga (28) que lleva por título “Características clínico patológicas del cáncer de mama asociadas a la expresión del marcador celular Ki-67 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2013-2017” se desarrolló en el año 2019, a fin de examinar el vínculo entre las peculiaridades clínico patológicas de este tipo de cáncer y la expresión del marcador celular Ki-67 en un centro hospitalario de la ciudad de Lima. Se realizó una investigación

retrospectiva, considerando una muestra de 209 mujeres. En el estudio se evaluó las características clínico-patológicas, el tipo y grado histológico, afectación ganglio linfático axilar, invasión linfovascular, volumen tumoral, estadio clínico de acuerdo al TNMp, además de los marcadores inmunohistoquímicos. En cuanto a sus resultados, se obtuvo que los tumores de 2 cm se asociaron con el marcador Ki-67, mientras que Her2+ y triple negativo, tuvieron una mayor cantidad de ganglios axilares dañados. Los tumores estrógeno y progesterona positivo se asociaron a Ki-67 de expresión baja. Del estudio se concluyó que el Ki-67 de expresión alta se asoció a las cualidades tumorales de mal pronóstico, esto en comparación al Ki-67 de baja expresión.

En el estudio de Larrea L. (29) titulado “Características clínico patológicas del cáncer de mama en mujeres menores de cincuenta años, hospital nacional Guillermo almenara Irigoyen, 2009 – 2010” desarrollado en el año 2016, se abordó como propósito establecer las peculiaridades clínico patológicas y subclases de esta clase de cáncer de acuerdo a inmunohistoquímica según los receptores hormonales, her 2 y ki 67. Dicha investigación fue descriptiva, considerando una muestra de 75 mujeres de edades menores a cincuenta años que padecen este tipo de cáncer a nivel invasivo. Obteniéndose como resultados que, la expresión de receptores compatible con Luminal A lo presentaron el 29.3%, Luminal B (26.7%), Her-2 (29.3%) y triple negativo (14.7%). Llegándose a concluir que, los carcinomas de clase luminal se consideraron aquellos con elevada frecuencia, por su parte, los tumores HER2 y triple negativo se exhibieron en una menor cantidad, además según el estudio se concluye que las mujeres con estadio I-II, presentaron una mejor sobrevida.

## 2.2. Bases teóricas

### Glándula mamaria

Se trata de una glándula sudorípara ectodérmica con estructura de lóbulo alveolar. La línea o cresta mamaria es un engrosamiento que se extiende desde la axila hasta la ingle y comienza en el lado ventral al feto a ambos lados de la línea media. Durante las semanas quinta y séptima de la vida fetal, la zona pectoral de este engrosamiento hiperplásico se convierte en el primordio mamario, mientras que el resto se mengua. Los pezones y/o los senos extra se explican por restos de diferentes lugares de la cresta mamaria primordial. El epitelio penetra en la mesénquima subyacente durante la semana siete de gestación, dando lugar a entre 15 y 25 cordones que se extienden de manera profunda. Al quinto mes se produce la canalización de estos brotes, que adquieren un lumen, formando los primitivos conductos mamarios. A través del líquido amniótico y la circulación placentaria, las hormonas maternas llegan al seno durante este período fetal. Las hormonas maternas dejan de producir en el bebé, la glándula retrocede y permanece inactiva durante toda la infancia hasta que reanuda el crecimiento en la pubertad cuando las hormonas ováricas comienzan a producir. Se detalla la anatomía típica del seno adulto, junto con cómo cambia durante el embarazo y la lactancia (30).

Cuando el eje hipotálamo-pituitario-ovárico comienza a funcionar, el progreso de la glándula continúa con el desarrollo de conductos, alvéolos y estroma, que se esparcen de forma evidente debido a la actuación de los estrógenos y la progesterona, así como de otras hormonas tróficas como la hormona de crecimiento, insulina, cortisol y hormonas tiroideas, a fin de generar un sistema ducto-lobulillar que se ramifica y se rodea por estroma (31). La presencia de receptores de estrógeno y progesterona en el tejido mamario normal apoya este mecanismo mediado por receptores como responsable de la acción hormonal en

el desarrollo mamario; además, los receptores de estrógeno y progesterona son proteínas halladas principalmente en el núcleo y que controlan la transcripción de genes al unirse a hormonas esteroides (32).

### **Patología de la glándula mamaria**

La patología mamaria benigna se define como cambios en el tejido mamario que no tienen potencial de propagación y que responden a mecanismos hormonales, hábitos nutricionales y elecciones de estilo de vida (33). La patología benigna de la mama involucra un grupo de varias patologías, desde simples malformaciones congénitas hasta trastornos complejos, anomalías del desarrollo, injurias, infecciones tanto crónicas como agudas, procesos inflamatorios no infecciosos (mastitis), tumores benignos (fibroadenoma) y trastornos funcionales como la displasia mamaria (34).

La patología mamaria maligna es una de las afecciones más habituales que dan lugar a un elevado número de visitas hospitalarias en la actualidad; a su vez se caracteriza por nódulos firmes, móviles, no dolorosas, bien delimitados y en cuanto a su crecimiento inicial suele detenerse con un tamaño de 2 a 3 cm de diámetro regularmente. Crecen sin retraer el complejo areola-pezones, abombándose en la piel y sin adherirse a ella ni a planos profundos. Con frecuencia son múltiples y bilaterales (35).

## **Cáncer de mama**

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente a nivel mundial; es una enfermedad heterogénea que se clasifica en función de sus peculiaridades clínicas y patológicas; es la segunda clase de cáncer más frecuente globalmente; y es actualmente uno de los principales motivos de mortalidad en el sexo femenino (36).

## **Síntomas y signos clínicos**

El cáncer de mama no evidencia síntomas clínicos hasta que ha alcanzado una fase avanzada. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran un bulto o engrosamiento en la mama; cambios en el volumen, la forma o el aspecto de una mama; existencia de hoyuelos, enrojecimiento, aberturas u otros cambios en la piel; modificación en el exterior del pezón o variación de la piel activada; y secreción no normal del pezón (37).

## **Incidencia y epidemiología**

El cáncer de mama constituye un cáncer frecuente en la población femenina a nivel mundial. Se prevé que anualmente se identifiquen casi un millón de casos de cáncer de mama; es un padecimiento que constituye uno de los relevantes motivos del deceso; según la OMS, 8,2 millones de individuos fallecieron por motivo de este padecimiento en 2012. Más aún en 2018, se documentaron 9,6 millones de muertes; poder entender estos datos sobre cómo evoluciona esta enfermedad en el tiempo tiene un impacto significativo en la salud pública (5).

Además, el cáncer de mama es una de las neoplasias habituales en las mujeres del Perú y ocupa el sexto lugar como la clase de cáncer más mortal en la población general. Este trastorno tiene una influencia de 28 casos por cada 100.000

habitantes y un índice de mortalidad anual de 9,2 por cada 100.000 habitantes (38).

### **Factor de riesgo**

Determinar estos factores ayudará a identificar a las mujeres con mayor predisposición lo cual permitirá un diagnóstico precoz (12). Factores como: Mujeres con más de 40 años, con antecedentes personales o familiares con este tipo de cáncer, nulíparas o embarazo primigenio a término después de los 30 años, antecedentes de enfermedad mamaria benigna, menstruación de más de 40 años, obesidad y antecedentes de tratamiento hormonal sustitutivo (39).

### **Tipos de carcinoma**

#### ➤ Carcinoma no invasivo

Carcinomas intraductal in situ: es un tumor que es palpable. Se observará una contusión necrótica central con microfiltraciones agrupadas (40).

Carcinoma lobulillar in situ: Este tipo suele presentarse de manera bilateral y multicéntricos, y su hallazgo puede darse de manera fortuita (41).

#### ➤ Carcinoma invasivo

Son aquellas que penetran en el estroma mamario a través de estructuras más profundas de la membrana basal. Puede afectar a los vasos sanguíneos, así como a los ganglios linfáticos regionales y distantes. Entre ellos se pueden encontrar (42):

- Ductal (79%): Este es la clase de cáncer más común, encontrándose carcinomas ductales invasivos en 8 de cada 10 casos. El carcinoma ductal invasivo comienza en las células que envuelven un conducto galactóforo de la mama y puede extenderse a la pared del conducto y a los tejidos mamaros circundantes. También puede extenderse a otras partes del

cuerpo mediante el sistema linfático y la circulación (43).

- Lobulillar (10%): El carcinoma lobulillar invasivo inicia en las glándulas que producen leche; se menciona que 1 de cada 10 son cánceres lobulillares invasivos; lo cual puede propagarse potencialmente a otras regiones corpóreas; en similitud con otros tipos de cáncer invasivo, aproximadamente una de cada cinco mujeres con ILC puede tener cáncer en los dos senos (43).

Existen algunos cánceres de seno que son subclases de carcinoma invasivo muy poco habituales cánceres de seno son: Tubular (6%), Mucinoso (2%), Medular (2%), Papilar (1%) y Metaplásico (1%) estos a su vez representan menos del 5% de los cánceres de seno (43).

### Estadios

De acuerdo a las tipologías T, N y M, el nivel del tumor y los hallazgos de las pruebas de RE/RP y HER2. Los diferentes tipos de estadios son:

**Tabla 1:** clasificación TNM

TUMOR PRIMARIO		NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES	
<b>Tx</b>	Tumor desconocido	<b>N0</b>	No se palpan ganglios axilares
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario	<b>N1</b>	Ganglios axilares fijos del lado del tumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ	<b>N2</b>	Ganglios axilares fijos en el mismo lado en ausencia de metástasis
<b>T1</b>	Tumor de 2cm o menos en su diámetro mayor	<b>N3</b>	Metástasis en ganglios infra o supraclaviculares.
<b>T1mic</b>	Microinvasor de de menos 0,1 cm en su diámetro mayor	<b>METÁSTASIS</b>	
<b>T1a</b>	Tumor de 0,5 cm o menos	<b>MX</b>	No se pueden evaluar metástasis distantes
<b>T1b</b>	Tumor mayor de 0,5 y hasta 1 cm	<b>M0</b>	No hay metástasis a distancia
<b>T1c</b>	Tumor mayor de 1 cm y hasta 2 cm		
<b>T2</b>	Tumor mayor de 2cm y hasta 5 cm		
<b>T3</b>	Tumor mayor de 5 cm		
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o a piel		
<b>T4a</b>	Extensión a pared torácica		

Fuente. Extraído de (43)

**Tabla 2:** Estadios de la enfermedad

<b>Estadio I</b>	T1	N0	M0
<b>Estadio IIA</b>	T2	N0	M0
<b>Estadio IIB</b>	T3	N0	M0
<b>Estadio IIIA</b>	T4	N0	M0
<b>Estadio IIIB</b>	Todo T	N1	M0
<b>Estadio IV</b>	Todo T	Todo N	M1

Fuente. Extraído de (43)

### **Método diagnóstico**

El autoexamen de mamas se utiliza para detectar de forma temprana desde los 18 años (7 días después de la menstruación). A partir de los 30 años, se requieren exámenes clínicos anuales.

#### Diagnóstico por imagen

- La mamografía, se realizará en mujeres asintomáticas mayores de 40 años.
- Ultrasonido mamario, es el método de deliberación en mujeres menores de 35 años que presenten patología mamaria, cursen un embarazo o lactancia.
- Mamografía digital, indicada mayormente en mujeres que presentan mamas densas con microcalcificaciones y en pacientes con implantes mamarios.
- Resonancia Magnética, se realiza en caso de mamas densas del cual se haya obtenido un falso negativo de una mamografía.
- Tomografía por emisión de positrones (PET CT), se encuentra determinado para la etapificación tumoral, valorar recurrencia, metástasis

a distancia, examinar respuestas a tratamientos médicos de igual manera para seguimiento de pacientes con cáncer (44).

## **Tratamiento**

El tratamiento de los estadios I, II y III se divide de forma doble: un tratamiento local (cirugía sola o radiación adicional) y un tratamiento complementario o adyuvante. Además, de acuerdo al volumen del tumor y de la clase molecular del cáncer, la secuencia de terapias puede diferir; esta elección debe ser hecha en colaboración por especialistas (45).

Los fines que tiene el tratamiento son curar la afección lo más rápido posible y tener los menores efectos secundarios posibles. Como resultado, la cirugía mamaria conservadora y la biopsia del ganglio centinela deben llevarse a cabo para prevenir la mastectomía y la linfadenectomía axilar (46).

Sobre los tumores de Luminal es recomendable (47):

1. En tumores candidatos a cirugía conservadora de la mama de inicio: tumorectomía, que en una gran cantidad de casos tiene una óptima secuela estética y biopsia del ganglio centinela, nos permite conocer la existencia de un tipo de afección del tumor en la zona axilar. Así mismo si este resultado es negativo, se busca evitar el vaciamiento axilar.
2. Después de realizar lo antes mencionado se concluirá si la paciente recibirá quimioterapia o no. Se recalca que todas pacientes recibirán radioterapias sobre la mama conservada además de recibir terapia hormonal.
3. En casos de tumores de gran tamaño se recomienda iniciar quimioterapia para posteriormente poder realizarle una cirugía conservadora. Se logra una

reducción del tumor en un 70% de los casos y solo en un 40-50% puede realizarse la cirugía conservadora de la mama.

En los tumores HER2-positivos, se recomienda (45):

1. Los tumores pequeños serán candidatos a una cirugía conservadora de la mama de inicio: tumorectomía y biopsia del ganglio centinela. Después de dichos procedimientos, la paciente además de recibir quimioterapia se agregará una terapia antiHER-2 principalmente trastuzumab y radioterapia, si presenta receptores de estrógeno recibirá terapia hormonal.
2. En la actualidad existe una tendencia por iniciar con quimioterapia y terapias antiHER-2 previamente a la cirugía conservadora de mama, dado que permite valorar la eficacia de tratamiento, así como posibilita adivinar el pronóstico. Así mismo si la terapia neoadyuvante logra esfumarse el tumor en la pieza quirúrgica, esta tiene una probabilidad muy alta de curación. Después de realizar la cirugía, las pacientes serán sometidas durante un año a recibir terapia antiHER-2 y radioterapia, si presenta receptores de estrógeno recibirá terapia hormonal.
3. En caso de tumores de gran tamaño primero se realiza quimioterapia y tratamiento con neoadyuvante como trastuzumab a fin de efectuar cirugía conservadora de la mama. Si con ello, se logra erradicar el tumor, tiene un excelente pronóstico. Después de la cirugía, la paciente recibirá terapia antiHER-2 hasta consumir un año y radioterapia, si presenta receptores de estrógeno recibirá terapia hormonal.

En los tumores triple negativos, las terapias deben ordenarse de la siguiente forma (48):

1. En pacientes con tumores candidatos a cirugía conservadora de la mama de inicio, se realiza tumorectomía y biopsia del ganglio centinela. Posteriormente, en esas pacientes se les realizará quimioterapia y radioterapia.
2. En la actualidad antes de realizar cirugía se recomienda iniciar quimioterapia. Se puede lograr altas probabilidades de curación si la terapia neoadyuvante tiene la capacidad de erradicar el tumor en la pieza quirúrgica.
3. Se inicia con quimioterapia (neoadyuvante) en tumores con gran tamaño, para poder realizar una terapia conservadora de mama. Si se logra la erradicación del tumor, nos indica un excelente pronóstico.

En cuanto al tratamiento de cáncer de mama metastásico, es incurable, aunque existe tratamiento para controlar esta enfermedad. En cuanto a los tumores luminales que hicieron metástasis están pueden ser tratadas con tratamiento hormonal, pero en líneas sucesivas que busca controlar la enfermedad. Cuando ya no es eficaz, se puede realizar quimioterapia. La supervivencia en estos casos es de 4 años en la actualidad (49).

En los tumores HER-2 positivos, se dispone de diversas terapias antiHER2 como trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, lapatinib, las cuales pueden ser usadas también en combinación de quimioterapia. La supervivencia es de 5 años. Sin embargo, en el caso de los tumores triple negativo son los de peor pronóstico, ya que su tratamiento está enfocado a la quimioterapia (39).

## **Pronóstico**

En ausencia de terapia, un factor pronóstico se asocia con el intervalo libre de enfermedad o la supervivencia global. Entre estas variables se encuentran la edad, la paridad, la afectación axilar, la ruptura capsular y la extensión extracapsular, el patrón histológico, la invasión vascular y linfática, la clasificación TNM, el tamaño del tumor, la localización del tumor, el sobrepeso, la dependencia hormonal y la expresión de HER-2/neu (50).

## **Inmunohistoquímica**

Hay otra clasificación para el carcinoma de mama; esta investigación nos permite identificar proteínas celulares, lo que ha llevado a la clasificación de los carcinomas de mama en función de la expresión de receptores de estrógeno, progesterona y HER2. Los receptores de hormonas (ER y PR) se encuentran en el 75% al 80% de los tumores malignos, mientras que el HER2 se encuentra en el 15% al 20% de los tumores (51).

Los carcinomas de mama triple negativo representan alrededor del 10% a 15%. La tipología de los tumores es en 4 subtipos en virtud a marcadores clásicos: Luminal A, luminal B, HER-2 enriquecidos y TN (52):

**Tabla 3:** definición de subtipos moleculares de cáncer de mama basados en inmunohistoquímica convencional y grado histológico

<b>Subtipo molecular</b>	<b>Definición</b>
Luminal A	RE y/o RP (+); HER-2 (-); GH 1-2
Luminal B	RE y/o RP (+); HER-2 (-) asociado a: GH3 o HER-2 (+), independiente de GH
HER-2 enriquecido	RE y PR (-); HER-2 (+), independiente de GH
Triple negativo	ER, PR and HER-2 (-), independiente de GH

RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; HER-2: Factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2; GH: grado histológico.

Fuente. Extraído de (52)

Pronóstico de acuerdo al estadio y la clase histológica en virtud a la tipificación inmunohistoquímica, los carcinomas mamarios del subtipo luminal poseen óptimo pronóstico en contraste a los subtipos no luminal. En base a un estudio realizado en España menciona que los de tipo luminal A tienen una mayor tasa de supervivencia además de una menor tasa de recaídas, esto en comparación de los luminal B; del estudio se llegó a concluir que los cánceres de mama CBP y HER2 positivo poseen peor características anatomo-patológicas e inmunohistoquímicas (21).

Entre los principales marcadores inmunohistoquímicos aplicables encontramos a RE y RP, HER-2, Ki67 (38).

### **Receptores hormonales**

Los receptores clave como ER y RP se expresan en la glándula mamaria; son cruciales para la replicación que mantiene el equilibrio celular en condiciones

normales, pero en los procesos tumorales permiten la replicación de las células que las sobreexpresan, lo que da como resultado un rápido desarrollo del tumor. Además, un gran número de autores están de acuerdo en que la existencia de HR se asocia a un mejor pronóstico (53). La presencia de RE en el Cáncer de mama se asocia con una magna supervivencia exenta de enfermedad, y mayor supervivencia mundial, estos resultados se obtienen de diversos estudios realizados. Además, en cuanto a los receptores de progesterona tiene una importancia clínica ya que son sensibles a tratamiento hormonal, el 50% al 60% de las pacientes responden bien a terapias endocrinas, entonces los subtipos que expresan receptores de estrógeno y progesterona poseen mejor pronóstico, además que responden a terapia endocrina (53).

### **Her-2**

El dominio transmembrana de la proteína corresponde a la región de este gen, el cual presenta dicha mutación. Her-2 codifica una proteína similar al receptor del factor de crecimiento hallado en la membrana celular y posee dominios intracelulares y extracelulares activos en tirosina quinasa. El Her2 tiene aplicación clínica tanto en su valor pronóstico, como en su valor predictivo y su papel en la terapéutica para los nuevos tratamientos que están dirigidos contra el propio gen Her-2. La expresión del Her-2 es un indicador de mal pronóstico (53). En terapias tradicionales como la quimioterapia y la terapia hormonal, la presencia de Her-2 cuando se muestra su amplificación, proporciona una mayor resistencia, así como una menor tasa de supervivencia. Trastuzumab junto con la quimioterapia mejora su respuesta, lo que eleva la tasa de supervivencia media. (44).

### **Ki-67**

Es un anticuerpo monoclonal que reconoce un antígeno nuclear existente en células halladas en etapas proliferativas del ciclo celular; la proliferación celular ha tenido siempre un rol en la tipología tumoral y en consecuencia forma parte de los elementos pronósticos y predictivos; con la ayuda de inmunohistoquímica, se puede medir el marcador de proliferación de células tumorales Ki-67; su valor como indicador pronóstico ha sido reconocido en numerosos estudios, y también se ha demostrado que es útil para evaluar la efectividad de una terapia adyuvante en particular; los altos niveles de este marcador también están relacionados con una mayor tasa de recaída en el cáncer que se encuentra en sus primeras etapas (53).

### **BIOMARCADORES INMUNO INFLAMATORIOS**

Fuca G. y colaboradores en el año 2020 informa sobre un nuevo biomarcador llamado Pan-Immune-Inflammation-Value (PIV), basados en investigaciones relacionadas al papel que desempeña la inmunidad y la inflamación en el inicio y progresión del cáncer colorrectal. Se calculó mediante una fórmula: [recuento de neutrófilos x recuento de plaquetas x recuento de monocitos/ recuento de linfocitos] y cuyo valor de corte óptimo para el PIV fue de 310. De esta manera concluyó que el PIV funciona como mejor predictor de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, comparado con otros biomarcadores inmuno inflamatorios estudiados como la proporción de neutrófilos-linfocitos (NLR), la proporción de monocitos-linfocitos (MLR) y la proporción de plaquetas-linfocitos (PLR). (54)

Posteriormente se realizaron estudios en cáncer de mama, donde demostraron el valor predictivo de supervivencia superando a otros biomarcadores en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante. (55)

### **2.3. Definición de conceptos operacionales**

**Cáncer:** es aquella enfermedad que comprende la multiplicación de células sin algún control y se esparcen a otras zonas del cuerpo (56).

**Estudio inmunohistoquímico:** es una herramienta útil para entablar elementos como el pronóstico del cáncer de mama y trata de estudiar muestras de tejido (57).

## **CAPÍTULO III: Hipótesis y variables**

### **3.1 Hipótesis**

#### **3.1.1. Hipótesis General**

Existe un alto valor predictivo de los biomarcadores inmunohistoquímicos relacionados a supervivencia de pacientes mujeres con cáncer de mama en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central desde enero del 2010 a diciembre de 2016.

#### **3.1.2. Hipótesis específicas**

- La relación entre los subtipos de cáncer de mama y la evolución de las pacientes permiten evaluar el pronóstico de supervivencia.
- Existe asociación entre el IMC y la condición (vivas o fallecidas) de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.
- Existe relación entre el valor Pan Inmuno-inflamatorio (PIV) con la sobrevida de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

### **3.2. Variables principales de investigación**

- Ver apartado de operacionalización de variables.

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1. Tipo y diseño de estudio**

El estudio es de tipo observacional ya que en este no se realiza intervención de las variables del estudio. Así mismo solo se observará el desarrollo de estas. Es de cohorte retrospectivo, debido a que se recolectan datos con ayuda de historias clínicas. Es de tipo longitudinal porque los datos serán recolectados en más de una oportunidad durante esta investigación.

### **4.2. Población y muestra**

#### **Población**

Se constituye una población de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el hospital militar del periodo de enero 2010 a diciembre del 2016, por lo que, la población se conformó por 97 pacientes.

#### **Tamaño muestral**

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa microsoft excel otorgado por la universidad Ricardo Palma llamado "Sample Size". En el cual se calculó el tamaño de la muestra en base a la presencia del factor ("basal like"= RE, RP, Her2 negativo) representando el 16% y la ausencia del mismo con un 60% a partir de un antecedente cercano (58). Obteniendo un total de 46 participantes para el estudio; sin embargo, para tener una mayor representatividad se decidió tomar el total de población del servicio de oncohematología siendo un total de 81 pacientes.

Al realizar el procesamiento de datos, se descartó a 10 participantes que fallecieron por motivos ajenos a las variables del estudio por lo cual, para

evitar un sesgo de información se procedió a eliminar sus fichas de recolección de datos. Obteniendo una muestra total de 71 participantes.

P1: frecuencia con el factor	0.16
P2: frecuencia sin el factor	0.60
Nivel de confianza	0.95
poder estadístico	0.80
tamaño muestral total	46

### **Selección de la muestra**

Se seleccionó a todas las pacientes del estudio. Se utilizará un muestreo no probabilístico.

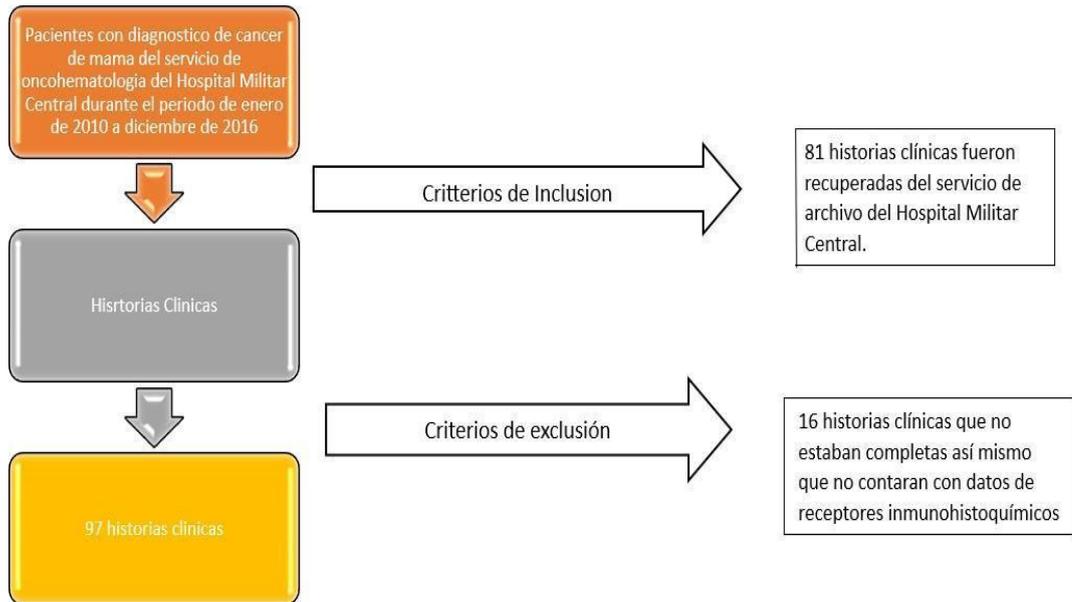
### **Criterios de inclusión**

- Las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tipo carcinoma intraductal infiltrante a las que se realizó estudio inmunohistoquímico.
- Pacientes con cáncer de mama inmersos en el periodo de enero del 2010 a diciembre del 2016.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama primario.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no cuenten con historia clínica completa.
- Pacientes que no cuenten con resultados de estudios inmunohistoquímicos. Diagnóstico de neoplasia maligna sincrónica en otro órgano.

- Pacientes que realizaron su seguimiento en otro hospital.
- Para el análisis de supervivencia se excluyeron 10 pacientes que fallecieron por causas no relacionadas al cáncer de mama como: sepsis, paro cardíaco, hemorragia digestiva, cirrosis y otros.



#### 4.3. Operacionalización de variables

Variable	Definición teórica	Tipo	Naturaleza	Escala	Valor
Edad	Cantidad en años que han transcurrido desde el nacimiento	Independiente	Cuantitativa	Razón	$\leq 50$ : 1 $> 50$ : 2
Estado civil	Condición de una persona en relación de tener o no pareja y su circunstancia legal de acuerdo al registro civil.	Independiente	Cualitativa	Nominal	casada: 1 viuda: 2
Procedencia	Se refiere a la fuente de origen o de donde proviene algo o alguien	Independiente	Cualitativa	Nominal	Otros: 0 lima: 1
Antecedente familiar oncológico	Las mujeres con familiares cercanos que fueron diagnosticados con cáncer.	Independiente	Cualitativo	Nominal	Sin antecedente: 0 Con antecedente: 1
Condición del paciente	Hace referencia al estado actual de salud del paciente	Independiente	Cualitativa	Nominal	Viva: 0 Falleció: 1

Clasificación molecular según perfil inmunohistoquímico	Manera en que se agrupan las lesiones de acuerdo con la presencia de marcadores hormonales en la superficie.	Independiente	Cualitativa	Nominal	Luminal A: 1 Luminal B: 2 Her- Neu 2: 3 Triple negativo: 4
Perfil inmunohistoquímico	Tipo de marcador que se le realizará a las biopsias con diagnóstico de cáncer de mama	Independiente	Cualitativo	Nominal	RE,RP, Her2 (0: negativo, 1 positivo) 0: bajo (ki67 < 14.9) 1: alto (ki67 > 14.9)
Grado histológico	Describe qué tan anormales se observan las células cancerosas a su vez como estas se diseminan, estas vistas a través de un microscopio	Independiente	Cualitativa	Ordinal	Bien diferenciada: 1 Moderada: 2 Indiferenciada: 3

Grado nuclear	Se define como la evaluación de la forma y tamaño del núcleo de las células tumorales que se encuentran en fase de crecimiento y multiplicación, así mismo aquellos que cuentan con un grado bajo se diseminan más lento que aquellos que cuentan con un alto grado.	Independiente	Cualitativa	Ordinal	Bajo grado: 1 Moderado: 2 Alto grado:3
Estadio Clínico	Se refiere a la extensión del cáncer y a qué tan avanzado se encuentra en el cuerpo.	Independiente	Cualitativa	Nominal	I: 1 II: 2 III: 3 IV: 4
IMC	Es el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros. Un IMC alto nos podría indicar una grasa corporal alta y un IMC bajo puede indicar una grasa corporal demasiado baja.	Independiente	Cuantitativa	Razón	1 (<18.5) 2 (<24.99) 3 (<29.99) 4 (>30)

PIV	se calcula como: (recuento de neutrófilos x recuento de plaquetas x recuento de monocitos)/ (recuento de linfocitos)	Independiente	Cuantitativa	Razón	PIV<310 PIV>310
-----	--	---------------	--------------	-------	--------------------

#### **4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Para la presente investigación se utilizó una hoja de recolección de datos empleado como instrumento (ANEXO 2), en el cual se registró: la totalidad de pacientes que cumplan con todos los criterios de inclusión, Los datos obtenidos se trasladaron a una Hoja de Cálculo de Microsoft Excel para poder obtener cálculos estadísticos, además se analizó mediante el programa SPSS.

#### **4.5. Recolección de datos**

A fin de recabar los datos, se solicitó la autorización de la Dirección General del Hospital Militar Central a fin de poder acceder a las historias de los pacientes que fueron atendidos en el servicio de oncohematología entre el periodo de enero 2010 a diciembre de 2016.

#### **4.6. Técnica de procesamiento y análisis de datos**

La data obtenida por la Hoja de Cálculo de Microsoft Excel y las variables fueron procesadas y analizadas en el software SPSS. Los datos obtenidos de acuerdo a las variables, fueron representados en gráficos y tablas. Las variables fueron análisis bivariado para lo cual se utilizó un nivel de significancia estadística de  $p < 0,05$ . Así mismo, se utilizó Kaplan Meier para los gráficos de supervivencia para hallar la sobrevida global.

#### **4.7. Aspectos éticos**

Se realizó una investigación donde se respetaron las condiciones éticas establecidas en declaración de Helsinki, guardando el anonimato del paciente durante la recolección de datos, buscando así la mayor confidencialidad. Por otro lado, se consideró la aprobación del Comité de Ética en Investigación (CEI) de la Universidad Ricardo Palma.

## CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Resultados

En base a los resultados obtenidos de las 81 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, 92.6% son casadas, mientras que el 7.4% son viudas. Además, se observa que la mayor parte de pacientes evaluadas con cáncer de mama provienen de Lima, esto en un 86.4%, y otros (13.6%) son de otra procedencia. Los resultados muestran que las pacientes con antecedente familiar oncológico, representan el 17.3% antecedente positivo con cáncer de mama y el 29.6% se relaciona con otros tipos de cáncer como cáncer de útero, pulmón y óseo. Por lo que se evidencia que aproximadamente 1 de cada dos mujeres tiene un antecedente oncológico. (Ver **Tabla 1**).

**Tabla 1.** Frecuencia de factores sociodemográficos en pacientes con cáncer de mama en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central desde enero de 2010 a diciembre del 2016.

VARIABLES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>EDAD</b>		
<= 50	21	25,9
> 51	60	74,1
<b>ESTADO CIVIL</b>		
CASADA	75	92,6
VIUDA	6	7,4
<b>PROCEDENCIA</b>		
LIMA	70	86,4
OTROS	11	13,6
<b>ANTECEDENTE FAMILIAR ONCOLOGICO</b>		
CANCER DE MAMA	14	17,3
OTROS	24	29,6
NINGUNO	47	53,1

En concordancia con los resultados, se logró verificar que la mayor parte de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mamá presentan un perfil inmunohistoquímico positivo para el receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP) siendo estos en 64.2% y

59.3% respectivamente representando un mayor porcentaje en comparación a los RE (35,8%) y RP negativos (40,7%). A diferencia del Her2 donde predomina el tipo negativo con 76.5% y solo 23.5% tuvo un perfil positivo. Por otro lado, se aprecia que la mayoría de las pacientes estudiadas con cáncer de mama tienen niveles altos de Ki-67, esto en un 64.2%, mientras que el 35.8% resultó tener un nivel bajo. Además, el subtipo más frecuente de cáncer de mama en estas pacientes es el Luminal A, con una presencia del 34.6%, seguido del Luminal B (33.3%), Her-2 (19.8%) y Triple Negativo (12.3%). En cuanto al grado histológico se evidencia que el grado moderado predomina con un 66.7% a diferencia de los otros grados (bien diferenciado e indiferenciado) representan 12,3% y 21,0% respectivamente. Del mismo modo, el grado nuclear moderado representa el 48,1% seguido del alto grado con 42,0% y bajo con 9,9%. Según estadio clínico se evidencia que el estadio clínico II y III presentan un mayor porcentaje cuantificados en 48,1% y 30,9% respectivamente, mientras que los estadios I y IV tuvieron un menor porcentaje con 11,1% y 9,9% respectivamente. **(Ver Tabla 2).**

**Tabla 2.** Frecuencia de marcadores inmunohistoquímicos, subtipos moleculares, GH, GN, estadios en pacientes con cáncer en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central desde enero del 2010 a diciembre de 2016.

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
<b>RECEPTOR DE ESTROGENO</b>		
POSITIVO	52	64,2
NEGATIVO	29	35,8
<b>RECEPTOR DE PROGESTERONA</b>		
POSITIVO	48	59,3
NEGATIVO	33	40,7
<b>HER2</b>		
POSITIVO	19	23,5
NEGATIVO	62	76,5
<b>KI67</b>		
BAJO (>14.9)	29	35,8
ALTO (<14.9)	52	64,2
<b>CLASIFICACION MOLECULAR</b>		
LUMINAL A	28	34,6
LUMINAL B	27	33,3
HER-2	16	19,8
TRIPLE NEGATIVO	10	12,3
<b>GRADO HISTOLOGICO</b>		
BIEN DIFERENCIADO	10	12,3

MODERADO	54	66,7
INDIFERENCIADO	17	21,0
<b>GRADO NUCLEAR</b>		
BAJO	8	9,9
MODERADO	39	48,1
ALTO	34	42,0
<b>ESTADIO</b>		
I	9	11,1
II	39	48,1
III	25	30,9
IV	8	9,9

De los resultados obtenidos se evidencia que, el 15,4% de pacientes de los estadios clínicos I y II fallecieron en comparación al estadio III Y IV donde se obtuvo un mayor porcentaje de fallecidas con 40,6%, por lo que se infiere que a mayor estadio clínico mayor número de fallecidas ( $p < 0,017$ ). Según el grado nuclear, se observa que el grado alto está representado con un 46,4%, en comparación a bajo grado que obtuvo 0.0% de paciente fallecida, lo cual explicaría que a más alto grado mayor riesgo de muerte ( $p < 0,008$ ). Otro dato significativo se vio evidenciado en la asociación del PIV  $\leq 310$  que presentan 11.4% pacientes fallecidas en comparación a un PIV  $> 310$  que presentó 48.1% de pacientes fallecidas. Por lo que muestra que a mayor valor pan inmuno-inflamatorio existe porcentaje de pacientes fallecidas ( $p < 0,000$ ).

Respecto a la clasificación inmunohistoquímica, los receptores de estrógeno positivo y negativos que se encuentran fallecidas, son 20,5% y 37% respectivamente ( $p = 0,125$ ), a su vez se evidencia similares resultados para receptor de progesterona ( $p = 0,439$ ), Her-2 ( $p = 0,910$ ) y ki 67 ( $p = 0,094$ ), no encontrándose una relación entre dichas variables y el estatus del paciente. Del mismo modo para subtipos ( $p = 0,405$ ) y IMC ( $p = 0,362$ ) no se halla significancia. **(Ver Tabla 3).**

**Tabla 3.** Análisis bivariado en relación a la condición en pacientes mujeres con cáncer de mama en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central desde enero del 2010 a diciembre de 2016.

VARIABLE	VIVA	FALLECIDA	TOTAL	P
<b>EDAD</b>				0,519
<= 50	15 (68,2%)	7 (31,8%)	22 (100%)	
> 50	37 (75,5%)	12 (24,5%)	48 (100%)	
<b>ANTECEDENTE FAMILIAR ONCOLÓGICO</b>				0,284
CÁNCER MAMA	8 (57,1%)	6 (42,9%)	14 (100%)	
OTROS	17 (73,9)	6 (26,1%)	23 (100%)	
NINGUNO	27 (79,4%)	7 (20,6%)	34 (100%)	
<b>IMC</b>				0,362
18.5- 24.9	9 (64,3%)	5 (35,7%)	14 (100%)	
25.0- 29.99	23 (69,7%)	10 (30,3%)	33 (100%)	
>30.0	20 (83,3%)	4 (16,7%)	24 (100%)	
<b>RECEPTOR ESTROGENO</b>				0,125
POSITIVO	35 (79,5%)	9 (20,5%)	44 (100%)	
NEGATIVO	17 (63,0%)	10 (37,0%)	27 (100%)	
<b>RECEPTOR PROGESTERONA</b>				0,439
POSITIVO	30 (76,9%)	9 (23,1%)	39 (100%)	
NEGATIVO	22 (68,8%)	10 (31,3%)	32 (100%)	
<b>HER-2</b>				0,910
POSITIVO	13 (72,2%)	5 (27,8%)	18 (100%)	
NEGATIVO	39 (73,6%)	14 (26,4%)	53 (100%)	
<b>KI 67</b>				0,094
BAJO (>14.9)	19 (86,4%)	3 (13,6%)	22 (100%)	
ALTO (<14.9)	33 (67,3%)	16 (32,7%)	49 (100%)	
<b>CLASIFICACIÓN MOLECULAR</b>				0,405
LUMINAL A	18 (85,7%)	3 (14,3%)	21 (100%)	
LUMINAL B	17 (68,0%)	8 (32,0%)	25 (100%)	
HER-2	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (100%)	
TRIPLE NEGATIVO	6 (60,0%)	4 (40,0%)	10 (100%)	
<b>ESTADIO</b>				0,017
I Y II	33 (84,6%)	6 (15,4%)	39 (100%)	
III Y IV	19 (59,4%)	13 (40,6%)	32 (100%)	
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>				0,178
BIEN DIFERENCIADO	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)	
MODERADO	36 (76,6%)	11 (23,4%)	47 (100%)	
INDIFERENCIADO	9 (56,3%)	7 (43,8%)	16 (100%)	
<b>GRADO NUCLEAR</b>				0,008
BAJO	7 (100%)	0 (0,00%)	7 (100%)	
MODERADO	29 (82,9%)	6 (17,1%)	35 (100%)	
ALTO	15 (53,6%)	13 (46,4%)	28 (100%)	
<b>PAN INMUNO-INFLAMATORIO (PIV)</b>				0,000
<= 310	39 (88,6%)	5 (11,4%)	44 (100%)	
> 310	14 (51,9%)	13 (48,1%)	27 (100%)	

*Nota.* Se consideraron a las pacientes con muerte relacionada con cáncer de mama.

\* IMC: Índice de Masa Corporal \*\*PIV: Pan-Immune-Inflammation Value

En el análisis multivariado nos muestra que el receptor de estrógeno ( $p=0,039$  HR =0,88 IC95%=0,01-0,88) se encuentra asociado a sobrevida, así como el Her-2 ( $p=0,001$  HR=0,02 IC95%= 0,00-0,21). En cuanto al receptor de progesterona se muestra como un factor protector, no adquiere valor estadístico. Por otro lado, se evidencia al Ki-67 como factor de riesgo asociado a muerte así mismo para antecedente familiar.

En cuanto a grado nuclear se observa ( $p=0,001$  HR=17,09 IC95%= 3,08-94,86) se encuentra asociado a sobrevida, y evidenciándose como factor de riesgo para mortalidad. Del mismo para PIV ( $p=0,001$ , HR=17,09, IC95%= 3,08-94,86), se evidenció como un factor altamente relacionado a mortalidad, mostrando relación con otros estudios. (Ver **Tabla 4**)

**Tabla 4:** Análisis multivariado en relación a la condición en pacientes mujeres con cáncer de mama en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central desde enero del 2010 a diciembre de 2016.

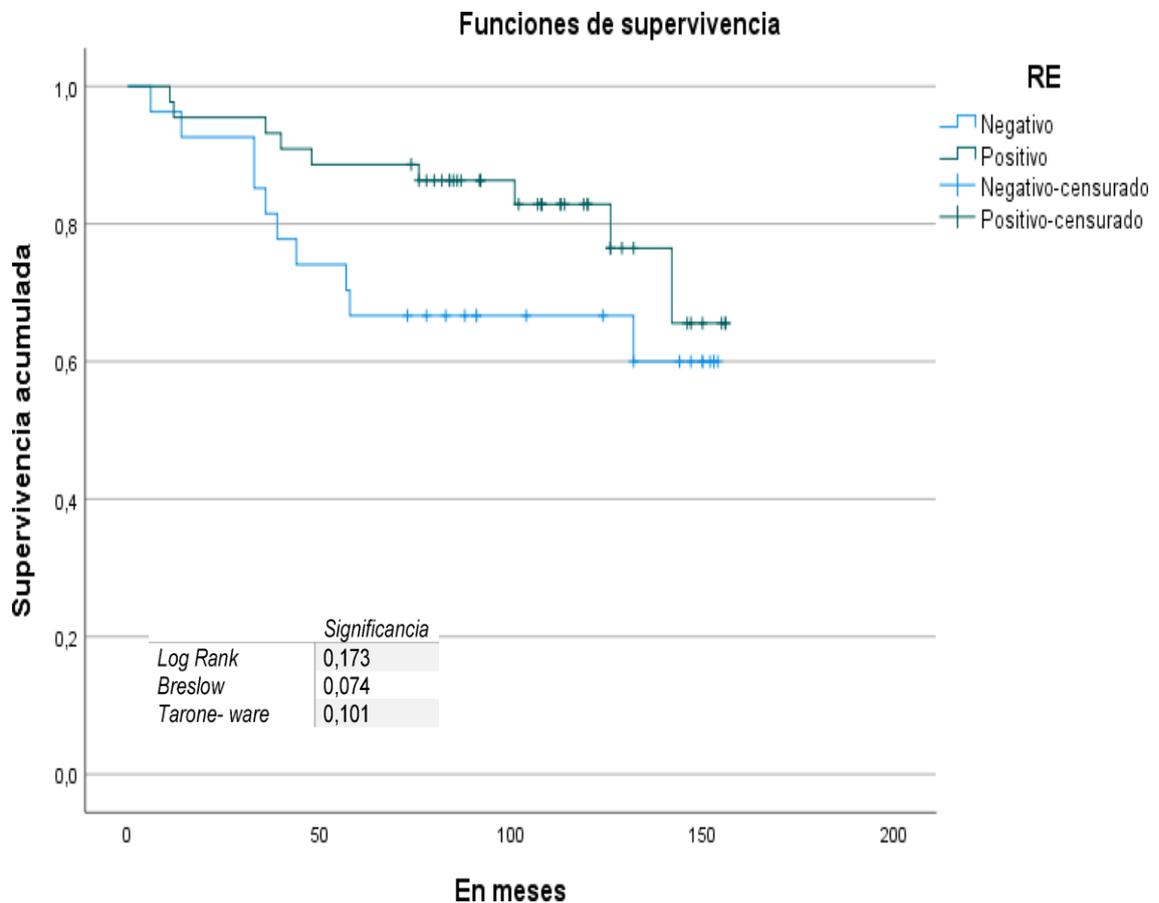
VARIABLE	CHI CHUADRADO	P VALOR	HR	IC 95%
RECEPTOR ESTROGÉNICO	4,27	<b>0,039</b>	0,88	(0,01-0,88)
RECEPTOR PROGESTERONA	0,28	0,595	0,58	(0,08-4,28)
HER-2	11,28	<b>0,001</b>	0,02	(0,00-0,21)
KI-67	0,68	0,409	2,92	(0,23-37,33)
ANTECEDENTE FAMILIAR	0,40	0,530	1,77	(0,30-10,38)
EDAD	0,13	0,716	0,80	(0,25-2,63)
IMC	5,79	0,804	0,29	(0,11-0,80)
SUBTIPO MOLECULAR	0,06	0,80	0,85	(0,23-3,17)
ESTADIO CLÍNICO	3,28	0,070	0,11	(0,01-1,20)
GRADO HISTOLÓGICO	0,95	0,329	1,86	(0,54-6,44)
GRADO NUCLEAR	11,60	<b>0,001</b>	38,22	(4,70-310,92)
PAN INMUNO-INFLAMATORIO (PIV)	10,54	<b>0,001</b>	17,09	(3,08-94,86)

*Nota.* Se consideraron a las pacientes con muerte relacionada con cáncer de mama.

\* IMC: Índice de Masa Corporal \*\*PIV: Pan-Immune-Inflammation Value

## GRÁFICOS DE SUPERVIVENCIA

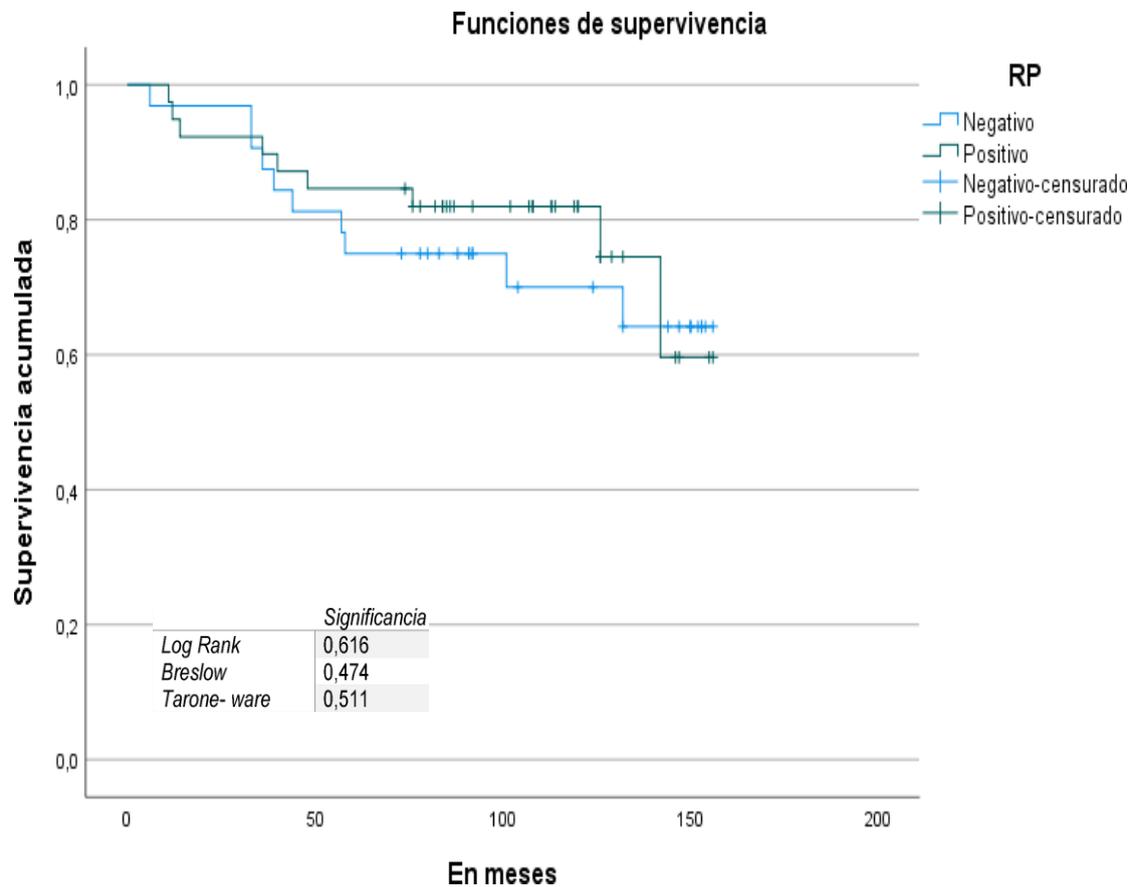
**FIGURA N°1.** Sobrevida global según clasificación inmunohistoquímica basados en receptores estrógeno en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar desde enero de 2010 a diciembre del 2016.



*Nota.* Se consideraron a las pacientes con muerte relacionada con cáncer de mama. \*RE: Receptor de Estrógeno

Se muestra la supervivencia global de pacientes con cáncer de mama clasificadas según receptor de estrógeno. Se observa que las pacientes con receptor de estrógeno positivo tiene una sobrevida estimada de 134 meses desde el momento del diagnóstico, mostrando la mayor supervivencia en comparación con receptores de estrógeno negativo que tuvo 113 meses, siendo esta última menos favorable. (p=0.173)

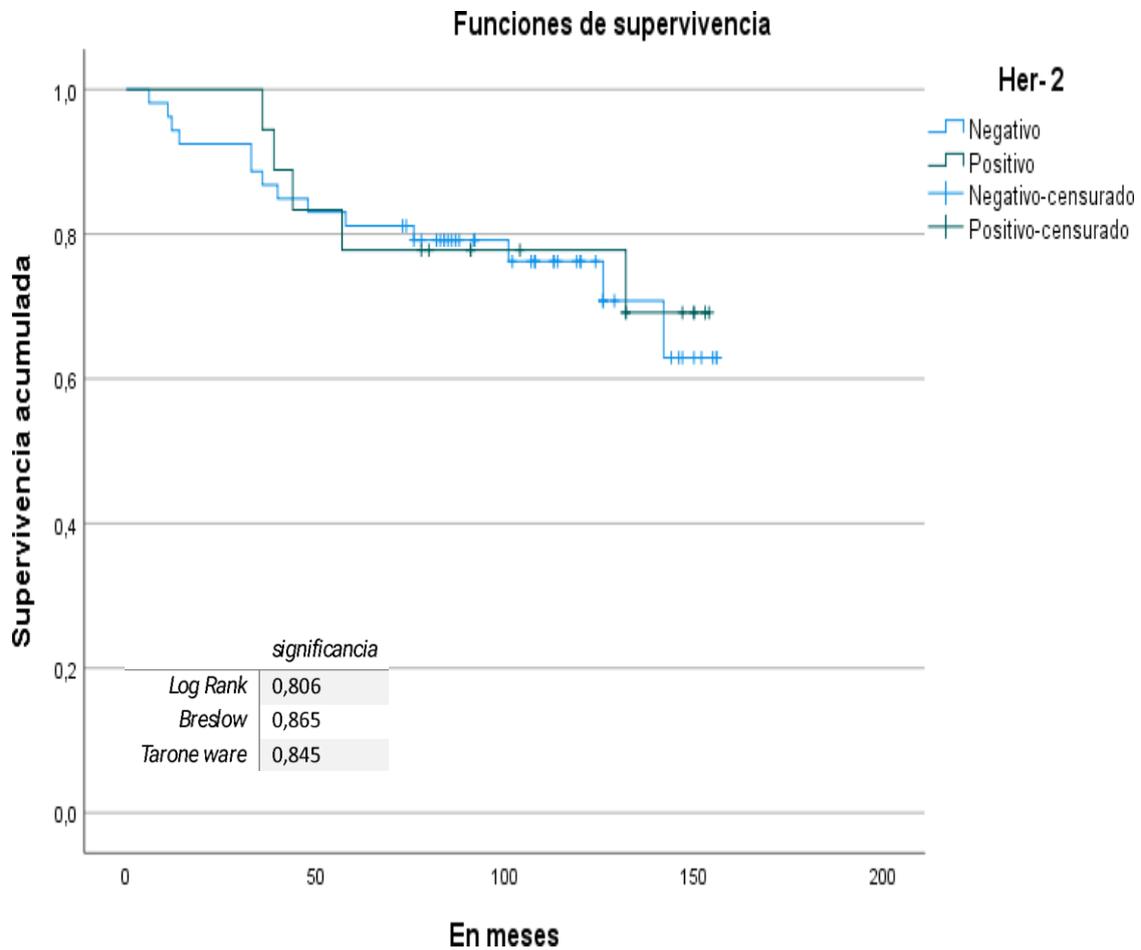
**FIGURA N°2.** Sobrevida global según clasificación inmunohistoquímica basados en receptores progesterona en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar del periodo de enero de 2010 a diciembre del 2016.



*Nota.* Se consideraron a las pacientes con muerte relacionada con cáncer de mama.\*RP: Receptor de Progesterona

Según la figura se observa que las pacientes con receptor de progesterona positivo tienen una sobrevida estimada de aproximadamente 129 meses, a diferencia de los negativos que tuvieron una estimación de 122 meses. Por lo que se evidenciaría que tener receptor positivo tiene una sobrevida mínimamente mayor a diferencia de los negativos ( $p=0,616$ ).

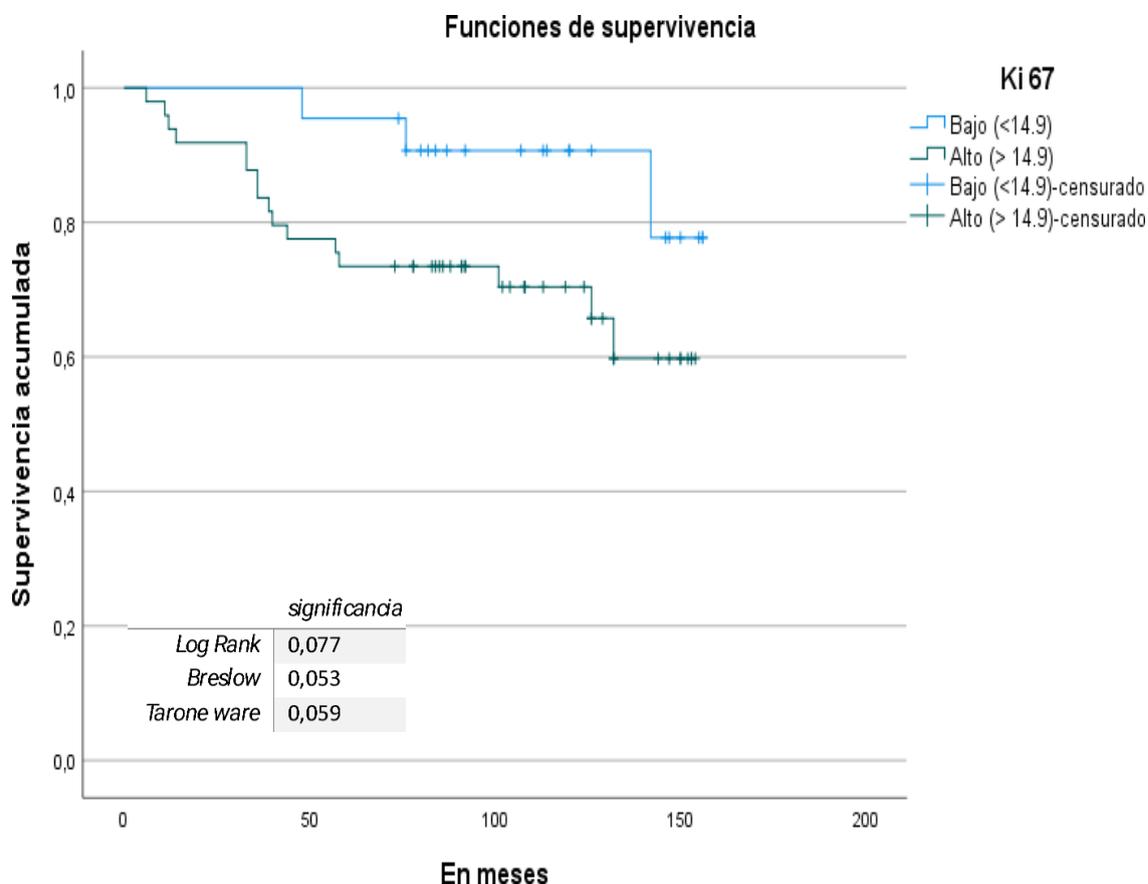
**FIGURA N°3.** Sobrevida global según clasificación inmunohistoquímica basados en Her-2 en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar desde enero de 2010 a diciembre del 2016.



*Nota.* Se consideraron a las pacientes con muerte relacionada con cáncer de mama.

Se evidencia que las pacientes Her-2 con receptor de positivo tiene una sobrevida estimada de aproximadamente 127 y 126 meses para receptor negativo desde el momento del diagnóstico, de manera gráfica no se observa mayor diferencia entre dichos receptores esto puede verse influenciado por el tamaño de la muestra.( $p=0.616$ )

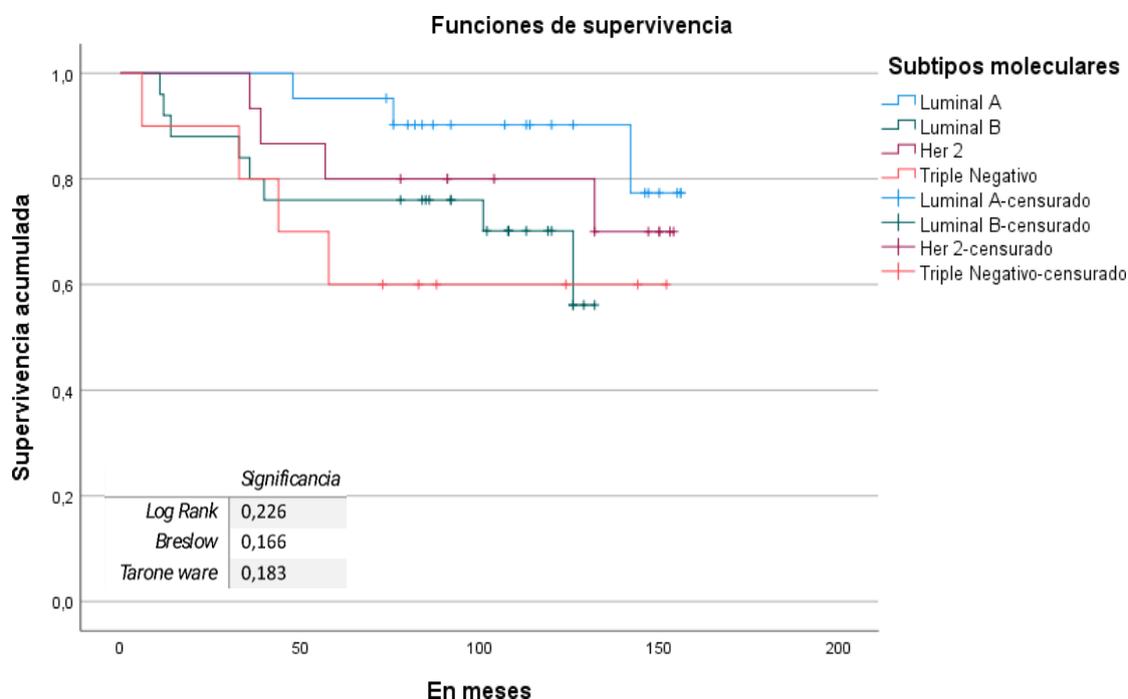
**FIGURA N°4.** Sobrevida global según clasificación inmunohistoquímica basados en Ki-67 en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar de enero de 2010 a diciembre del 2016.



*Nota.* Se consideraron a las pacientes con muerte relacionada con cáncer de mama.

Se observa que las pacientes con Ki-67 menor a 14.9 tiene una sobrevida estimada de aproximadamente 145 meses, mayor en comparación a aquellas con un ki67 mayor a 14.9 que presentó una sobrevida estimada en 117 meses, de manera gráfica se observa diferencia entre los valores de un ki67 alto y bajo respecto a la sobrevida. Además, si bien no es significativo dicho resultado nos podría estar aproximando a que exista una relación entre ki67 elevado con mayor mortalidad ( $p=0.077$ ).

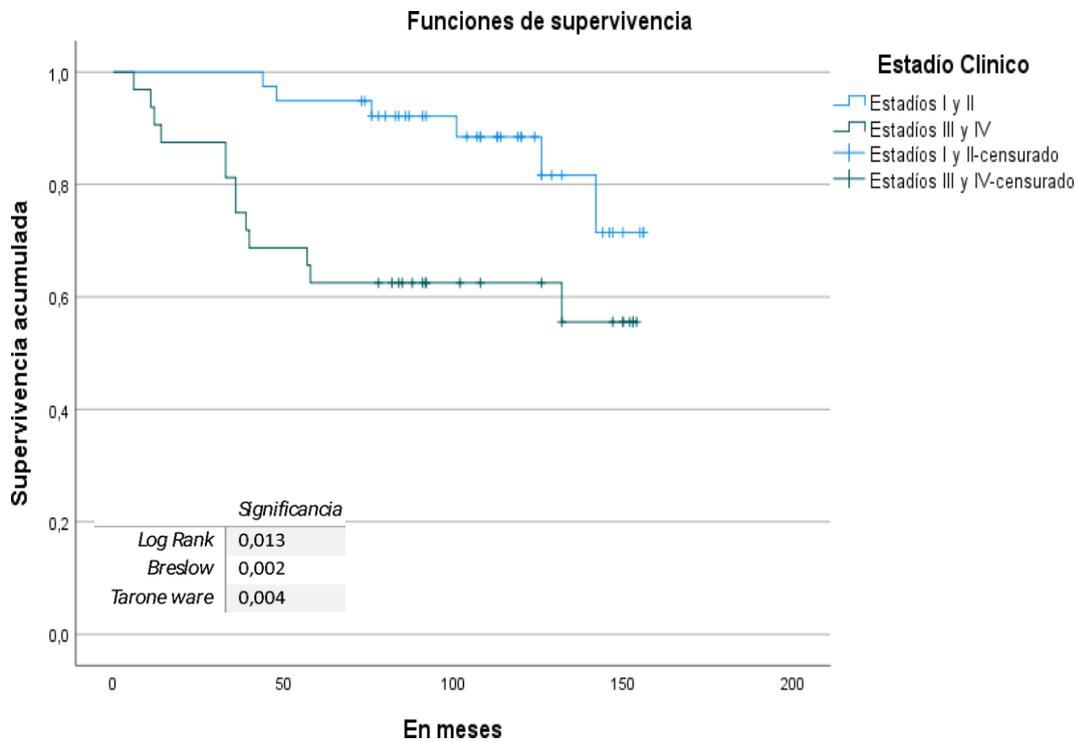
**FIGURA N°5.** Sobrevida global según subtipo molecular en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar desde enero de 2010 a diciembre del 2016.



*Nota.* Se consideraron a las pacientes con muerte relacionada con cáncer de mama.

Se visualiza según la figura que las pacientes con subtipos Luminal A y Her2 tienen una sobrevida estimada de aproximadamente 145 y 129 meses desde el momento del diagnóstico, mostrando mayor supervivencia. En comparación, el subtipo Luminal B y triple negativo parecen ser un poco más agresivos, con una supervivencia aproximada de 103 y 105 meses. Estos resultados sugieren que el subtipo de cáncer de mama tiene un impacto en la supervivencia global de las pacientes, siendo el Luminal A el más favorable y el Luminal B el menos favorable entre los subtipos incluidos en el estudio ( $p= 0.226$ ).

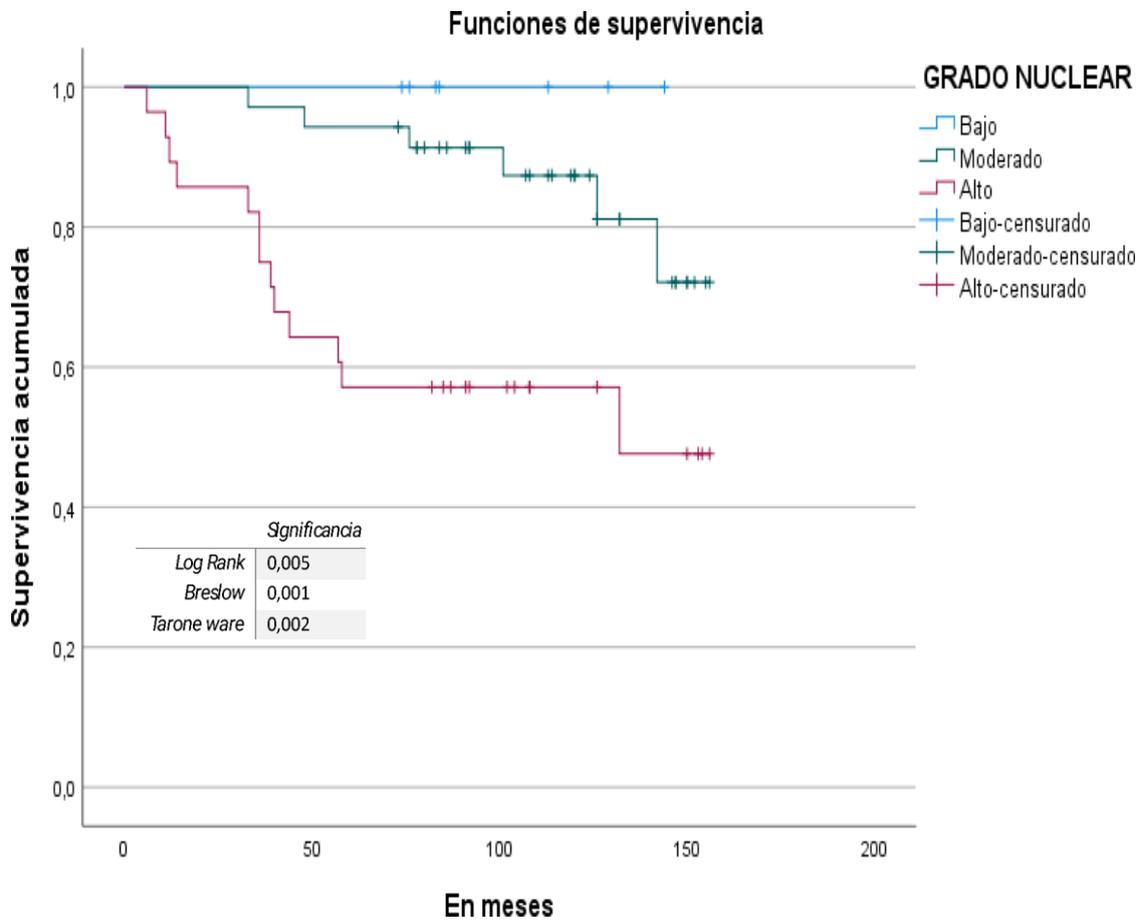
**FIGURA N°6.** Sobrevida global según estadios en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar desde enero de 2010 a diciembre del 2016.



*Nota.* Se consideraron a las pacientes con muerte relacionada con cáncer de mama.

Se observa que los estadios I y II obtuvieron una sobrevida estimada de 142 meses, las cuales son mayores a las cifras representadas por el estadio III y IV que tuvieron una sobrevida en 106 meses desde el momento del diagnóstico. Se evidencia que existe correlación entre dichas variables. (p=0.013)

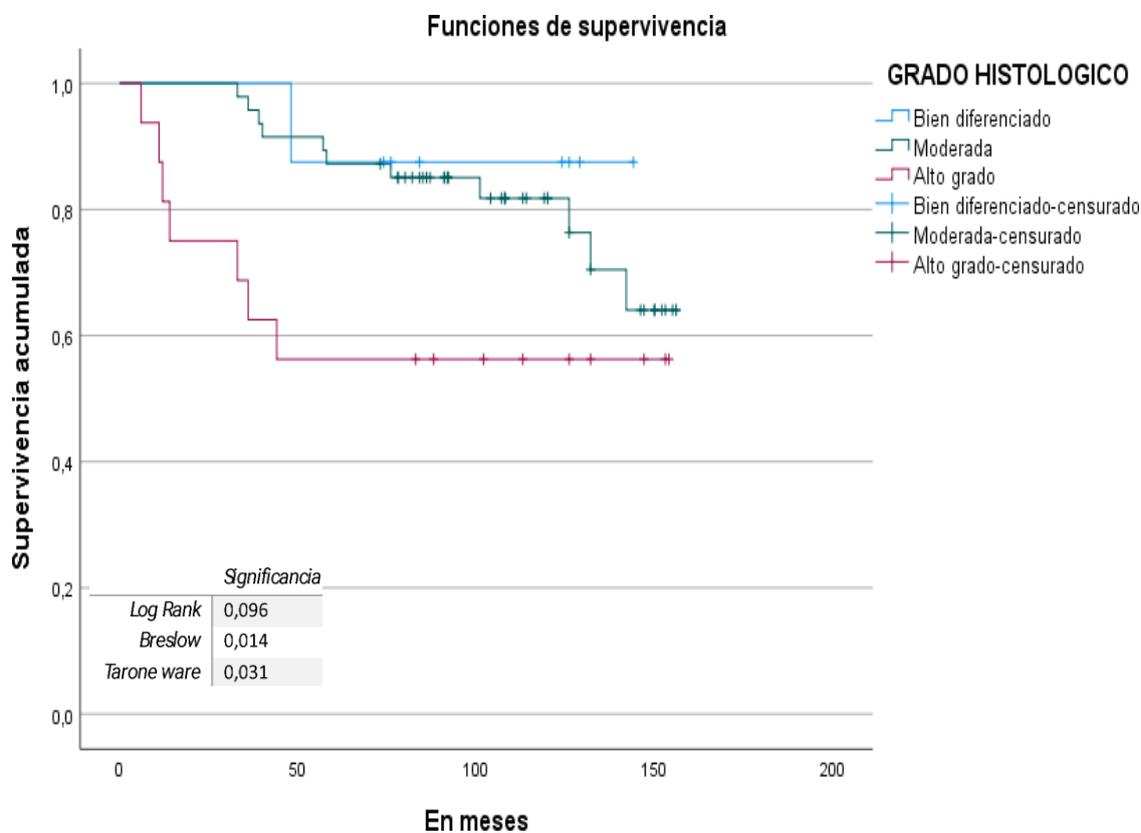
**FIGURA N°7.** Sobrevida global según grado nuclear en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar desde enero de 2010 a diciembre del 2016.



*Nota.* Se consideraron a las pacientes con muerte relacionada con cáncer de mama.

Se observa que, según la subclasificación de grado nuclear, todas las pacientes con bajo grado estaban vivas, mientras que en el moderado y alto grado tuvieron una sobrevida estimada 111,4 y 81.03 meses respectivamente. Donde se evidencia que existe correlación significativa entre grado nuclear alto y una menor sobrevida ( $p=0.005$ ).

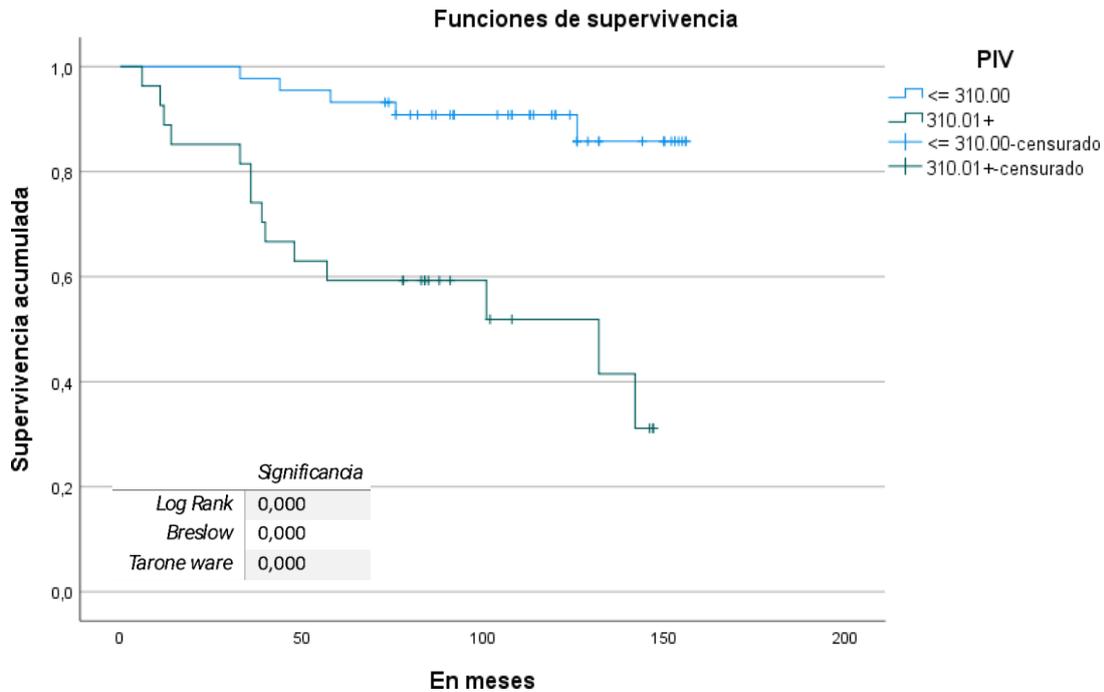
**FIGURA N°8.** Sobrevida global según grado histológico en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar del periodo de enero de 2010 a diciembre del 2016.



*Nota.* Se consideraron a las pacientes con muerte relacionada con cáncer de mama.

En la figura se muestra que, según la subclasificación: bien diferenciada, moderadamente diferenciada e indiferenciada presentaron una sobrevida estimada en 132, 134 y 96 meses respectivamente. Si bien es cierto que se observa gráficamente que existen diferencias entre estas pacientes, no se obtuvo correlación entre las variables ( $p=0.096$ ).

**FIGURA N°9.** Distribución de PIV (valor pan inmuno-inflamatorio) según sobrevida en pacientes con cáncer de mama del servicio de oncohematología del hospital central militar desde enero del 2010 a diciembre de 2016.



*Nota.* Se consideraron a las pacientes con muerte relacionada con cáncer de mama. \* PIV: Pan-Immune-Inflammation Value

En cuanto a la supervivencia global de pacientes con cáncer de mama según valor pan inmuno-inflamatorio (PIV), se observa que valores de PIV menor a 310.00 obtuvieron una sobrevida estimada de 145 meses, los cuales son mayores en comparación a PIV mayor a 310 que tuvo una sobrevida en 93 meses desde el momento del diagnóstico. Además, se obtiene una significancia  $p=0.00$ , que evidenciaría que existe correlación entre un PIV alto asociado a una menor sobrevida.

## ANÁLISIS SEGÚN SUBTIPOS MOLECULARES

Se logró determinar que relacionados al estadio clínico II se encuentran los subtipos Luminal A (60.71%), Luminal B (48.15%) y Triple Negativo (50%). A diferencia del Her-2 que es más frecuente en el estadio III (68.75%). Dentro del estadio I no hubo pacientes subtipo Her2 y Triple Negativo. Con lo mencionado se puede afirmar que, existe una asociación significativa ( $p=0.002$ ) entre los estadios del cáncer de mama y los subtipos según la clasificación molecular.

Los resultados muestran que la mayoría de los casos Luminal A, B Y Her-2 son de grado histológico moderado, esto en un 75%, 62.96% y 75% respectivamente, no habiendo ningún caso Luminal A con grado histológico alto. Mientras que, la mayoría de los casos Triple Negativo son de grado histológico alto (50%). Por otro lado, dada la probabilidad estimada, se concluye que existe relación significativa entre el grado histológico y los subtipos de cáncer de mama clasificados según la clasificación molecular. ( $p=0.000$ )

Por otro lado, el Luminal A y Triple Negativo tienen mayor relación con el grado nuclear moderado con 64.29% y 44.44% respectivamente. Mientras que, están asociados con el grado alto el Luminal B con 48.15% y Her-2 con 62.5%. Entonces, la tabla sugiere que existe una asociación significativa ( $p=0.040$ ) entre el grado nuclear y los subtipos de cáncer de mama en estas pacientes.

Finalmente, se identifica que todos los pacientes con el subtipo Luminal A presentaron un índice de Ki-67 bajo, en el caso del Luminal B fue lo opuesto, siendo en su gran mayoría de condición alta (96.30%). Luego, para el Her-2 y Triple Negativo todos tuvieron un perfil de Ki-67 alto. En base a la prueba correlacional, se observa que existe evidencia significativa ( $p=0.000$ ) para afirmar que los subtipos de cáncer se encuentran asociados con los niveles de Ki-67 (bajo o alto). (**Ver tabla 5**)

**Tabla 5.** Análisis de Estadios clínicos, Grado histológico, Grado Nuclear y ki67, según la clasificación molecular.

	LUMINAL A	LUMINAL B	HER-2	TN	TOTAL	FISHER (PR)
<b>ESTADIOS</b>						<b>0.002</b>
I	7(25.00%)	2(7.41%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	9 (11.11%)	
II	17(60.61%)	13(48.15%)	4(25.00%)	5(50.00%)	39 (48.15%)	
III	3(10.71%)	7(25.93%)	11(68.75%)	4(40.00%)	25 (30.86%)	
IV	1(3.57%)		1(6.25%)	1(10.00%)	8(9.88%)	
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>						<b>0.000</b>
BIEN DIFERENCIADA	7(25.00%)	2(7.41%)	0 (0.00%)	2(20.00%)	11(13.58%)	
MODERADA	21(75.00%)	17(62.96%)	12(75.00%)	3(30.00%)	53(65.43%)	
ALTO GRADO	0(0.00%)	8(29.63%)	4(25.00%)	5(50.00%)	17(20.99%)	
<b>GRADO NUCLEAR</b>						<b>0.040</b>
BAJO	5(17.86%)	2(7.41%)	0 (0.00%)	2(22.22%)	9(11.25%)	
MODERADO	18(64.29%)	12(44.44%)	6(37.50%)	4(44.44%)	40(50.00%)	
ALTO	5(17.86%)	13(48.15%)	10(62.50%)	3(33.33%)	31(38.75%)	
<b>KI 67</b>						<b>0.000</b>
BAJO	28(100%)	1(3.70%)	0(0.00%)	0(0.00%)	29(35.80%)	
ALTO	0(0.00%)	26(96.30%)	16(100%)	10(100%)	52(64.20%)	

*Nota.* Datos obtenidos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el hospital militar del periodo desde enero 2010 a diciembre del 2016.

## 5.2. Discusión de los resultados

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente y a su vez es la causa más común de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial según la OMS (37). En el Perú según datos registrados en el INEN menciona que el cáncer de mama representa el 18.3% de los cánceres malignos, siendo la primera causa en mujeres y el segundo en incidencia en nuestro país (59). Es por ello que es muy importante la detección temprana, así como la importancia del análisis de los biomarcadores inmunohistoquímicos en el cáncer de mama es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas, ya que proporciona información valiosa sobre la biología tumoral y su comportamiento clínico (53). En este sentido, el presente estudio se enfocó en determinar el valor predictivo de los biomarcadores

inmunohistoquímicos convencionales en el cáncer de mama en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central, durante el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2016.

Al analizar los biomarcadores inmunohistoquímicos, se evidenció que el 79,5% pacientes vivas expresaban el receptor de estrógeno, además en el análisis se evidencia que aquellas pacientes con RE positivo presentaron una mayor supervivencia aproximada en 134 meses en comparación a RE negativo. Resultados similares con el estudio de Martínez P. La presencia de RE en el cáncer de mama se relaciona con mayor supervivencia libre de enfermedad además de una mayor supervivencia global (53). Esto se podría explicar ya que estos tipos de receptores reciben una terapia antihormonal específica, la cual mejora su pronóstico y supervivencia, respaldado por Mendoza, en su estudio concluye que los RE positivos fueron de mayor frecuencia, siendo más sensibles a terapia antihormonal y de mejor pronóstico (26). Correlacionado con el presente estudio que el RE obtuvo significancia ( $p= 0,039$   $HR =0,88$   $IC95\%=0,01-0,88$ ) para la expresión en las pacientes vivas. Diferente al resultado que se obtuvo para los receptores de progesterona donde el 76,9% de las pacientes del estudio expresó RP positivo, además teniendo una supervivencia de aproximadamente 129 meses, siendo esta discretamente mayor que los RP negativos. Según Martínez P. la presencia de RP se relaciona con una mayor supervivencia global, sin embargo, existe controversia acerca de supervivencia libre de la enfermedad (53). Entonces respecto a la expresión de RP positivo se puede relacionar con condición del paciente, sin embargo, en el presente estudio no resultó ser significativo ( $p= 0.595$   $HR=0.58$   $IC95\%= 0,08-4,28$ ). De manera similar en el estudio Ulloa menciona que la medición de RE si está involucrada en el pronóstico, a diferencia del RP que no se ha logrado evidenciar su influencia en el pronóstico (23).

En cuanto al resultado se evidenció que el 23,5% expresó Her-2 positivo, similares

resultados evidenciaron Mendoza quien describe que dentro de sus resultados tuvo mayor frecuencia de los receptores hormonales en comparación a Her-2 que solo se expresó en 23,1% en las pacientes con cáncer de mama. (26) Además, en el estudio se evidencio que el 72,2% de las pacientes vivas expresó este marcador inmunohistoquímico. Según el estudio realizado por Ulloa, el subtipo que presentó el menor número de fallecidas probablemente por el advenimiento de terapias dirigidas fue el HER-2 positivo no luminal (23). Esto respalda lo encontrado en nuestro estudio, ya que el Her-2 ( $p=0,001$   $HR=0,02$   $IC95\%= 0,00-0,21$ ) estuvo relacionado a mayor expresión en las pacientes vivas, esto se podría deber a que el presente estudio se realizó un nosocomio más privatizado, por ende, sus pacientes reciben terapias específicas (Herceptin o Trastazumab).

Diferente situación respecto al Ki-67, el 32,7% de las pacientes fallecidas obtuvo un valor de Ki-67 alto, además este presento un factor de riesgo importante en cuanto a mortalidad ( $p=0,409$   $HR=2,92$   $IC95\%=0,23-37,33$ ). También se vio correlacionado con la supervivencia siendo esta menor con 117 meses aproximadamente. Si bien no se encuentra correlación significativa con Low Rang ( $p=0.077$ ), sin embargo, con Breslow se obtiene una significancia de 0.053, lo que explicaría que tener Ki-67 por encima de 14.9 se relaciona a mayor incidencia de muerte y una menor supervivencia. Dato respaldado por Mayanga que concluyó que el Ki-67 de expresión alta se asoció a las cualidades tumorales de mal pronóstico, esto en comparación al Ki-67 de baja expresión (28). Esto se explica ya que el Ki-67 representa el índice de proliferación, por lo que su estudio independiente Ki-67 puede considerarse un marcador valioso en pacientes con cáncer de mama y utilizarse en el tratamiento y seguimiento. (60)

Por otro lado al analizar la variable estadio clínico, en base a los resultados obtenidos se concluyó que, los estadios III y IV están asociados a mayor mortalidad esto en comparación con las pacientes de estadio I y II donde se obtuvo un menor número de

fallecidas, esto se ve respaldado por la significancia de  $p < 0,017$ . Además, se estimó que el grupo I y II tuvieron una mejor sobrevida con 142 meses a comparación de los estadios III y IV que tuvo 106 meses presentando significancia estadística ( $p = 0,013$ ). De igual forma Larrea L. muestra que, la edad y estadio clínico presentaron asociación con respecto a la sobrevida, observándose que las mujeres en estadio I y II presentaron mejor supervivencia en relación a los estadios III y IV. (29) El estadio clínico está relacionado con la extensión de la enfermedad, los estadios de menor medida tienen un mejor pronóstico, mientras que los de mayor número indican una mayor propagación del cáncer. Esto enfatiza la importancia de la detección precoz de la enfermedad para una mejor elección de tratamiento (29).

Respecto al grado nuclear se muestra que el grupo de alto grado presentó mayor porcentaje de mortalidad, mientras que el bajo grado no tuvo pacientes fallecidas, lo cual sería indicativo que el riesgo de muerte aumenta de forma directamente proporcional con el grado nuclear ( $p = 0,001$ ;  $HR = 17,09$ ;  $IC95\% = 3,08-94,86$ ). También es relevante que la supervivencia de las pacientes con bajo grado fue superior con respecto a lo estimado a los grados moderado y alto (111,4 y 81.03 meses respectivamente), con una significancia estadística ( $p = 0,005$ ). Similar al estudio de Heredia B. y González H., donde muestran que el tamaño del tumor, grado histológico y nuclear son factores importantes en la determinación del diagnóstico y pronóstico en su población, que en este caso fueron casos Triple Negativos. (61). Entonces la importancia del estudio del grado nuclear según la Sociedad Americana del Cáncer, es que este se utiliza para ayudar a predecir el resultado (pronóstico) debido a que este es un indicativo de proliferación celular en pacientes con cáncer de mama. (62)

Un dato recién empleado para evaluar sobrevida es el valor Pan Inmuno-inflamatorio (PIV), este marcador es un indicador importante de la respuesta del cuerpo al cáncer y

puede proporcionar información valiosa sobre la progresión de la enfermedad. En nuestro resultado se ha observado que hay una conexión entre un alto PIV ya que presenta un mayor riesgo mortalidad ( $p=0,001$ ;  $HR=17,09$ ;  $IC95\%= 3,08-94,86$ ), así mismo está relacionado con la supervivencia en pacientes con cáncer de mama, con una significancia ( $p=0.000$ ). Esto respaldado por el estudio de Lin F., los pacientes con PIV bajo tienen mejor pronóstico que aquellos con alto. Además, parece ser un predictor independiente de supervivencia global en pacientes con cáncer de mama operable (63). Del mismo modo en el estudio de Bilgehan A. demostró por primera vez que PIV superó a otros marcadores de inflamación derivados de la sangre en la predicción de respuesta patológica completa, y también tuvo un valor pronóstico para supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general.(55). De la misma forma en el estudio realizado por Gulmez A. demostró que el PIV se asoció, con supervivencia en meses con  $p=0.010$  a su vez se evidenció que el PIV alto estaba relacionado con mayor mortalidad ( $p= 0.006$ ), entonces previo al tratamiento puede ser un biomarcador de pronóstico en pacientes con positividad para HER2 metastásico (64). Los marcadores inflamatorios e inmunes están relacionados a pronóstico de los pacientes, la explicación radica en que los linfocitos juegan un papel importante en el sistema inmunológico en respuesta contra el cáncer, los neutrófilos por su parte han demostrado produce citocinas para provocar la proliferación del cáncer y para suprimir la actividad citotóxica mediada por células inmunitarias. Por su parte los monocitos son la fuente primaria de macrófagos asociado al cáncer, y por último las plaquetas secretan factores de crecimiento que estimulan la proliferación tumoral y la angiogénesis (65). Por lo tanto, los marcadores inflamatorios e inmunológicos, en particular el valor del PIV, podrían ser una herramienta útil para predecir la supervivencia en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama.

En el presente estudio se determinó que las pacientes con cáncer de mama, fallecidas menores a 50 años representó el 31,8 % discretamente más elevado que las pacientes

mayores a 50 años que representaron el 24,5%. dicho resultado se puede correlacionar, con la OMS quien menciona que en África, la mitad de las muertes por cáncer de mama se produce en mujeres menores de 50 años de edad (37). Sin embargo, dicho resultado no demostró ser significativo  $p= 0,519$ , si bien en otros estudios resulta relevante la determinación de la edad y su relación con la condición del paciente en este estudio, no se ve relajado dicha relación esto podría deberse que a sesgo de selección podría haber llevado a que los datos no sean representativos de la misma.

En relación de antecedente oncológico familiar se evidenció 42,9% de las pacientes que fallecieron tenían antecedente familiar relacionado a cáncer de mama, mientras que el 26,1% que fallecieron estuvieron relacionadas a otros antecedentes oncológicos como cáncer pulmonar, óseo, útero entre otros. Si bien en el presente estudio no se obtuvo una relación significativa con  $p=0,284$  debido a lo anteriormente mencionado. Dicho resultado también se vio reflejado por Ferreyra Y. donde no se evidenciaron diferencias en la frecuencia de los antecedentes heredofamiliares ( $p=0,23$ ) y personales en pacientes con cáncer de mama ( $p=0,86$ ) (21). Sin embargo, se describe que existen factores de riesgo que aumentan el riesgo de padecer esta enfermedad como son tabaquismo, obesidad y antecedentes familiares de cáncer de mama (37), por ende, es importante seguir investigando este factor de riesgo.

Respecto al IMC las pacientes con sobrepeso y obesidad que se encontraron vivas con cáncer de mama fueron 69,7% y 83,3% respectivamente dato que se correlaciona como factor de riesgo asociado a cáncer de mamá. Esto respaldado por Aguilar M quien refiere que según sus resultados obtenidos el sobrepeso y la obesidad se encuentran íntimamente ligados con el cáncer de mama y la edad de diagnóstico ( $p=0,05$ ). Sin embargo, no se pudo correlacionar el IMC con el estatus del paciente ya que esta relación no fue significativa con un  $p= 0,362$ , pero no se debe dejar de estudiar ya que presenta un factor

de riesgo para las pacientes con cáncer de mama. (66) Para Biganzoli E. encontró una asociación significativa entre un IMC elevado y un peor pronóstico en mujeres postmenopáusicas (67). Lo contrario al estudio realizado por Torrens L. no afirma que exista una relación entre el sobrepeso y la obesidad en cuanto al pronóstico del cáncer de mama, la cual reforzaría nuestros resultados (68). Respecto al grado histológico asociado a la condición del paciente, se observa que mientras menos diferenciado, mayor el porcentaje de muerte entre las pacientes. Así mismo, el grado bien diferenciado presenta mayor sobrevida estimada (132 meses) comparado a grados indiferenciados. Dorado E. y colaboradores en su estudio de supervivencia de 5 años en un hospital de México, tuvieron un resultado similar donde publicaron que la supervivencia para el grado I (100%) es mayor que para el grado III (54,5%), mostrando diferencias significativas. (69) Estos datos muestran una relación con el pronóstico, pues permite evaluar el comportamiento del tumor y el pronóstico de las pacientes, de esta manera se puede brindar un mejor terapia o tratamiento. (70) En nuestro estudio se observa gráficamente la existencia de estas diferencias, pero no se obtuvo correlación entre las variables ( $p=0.096$ ).

Finalmente, en este estudio se encontró que el subtipo Luminal A presenta la relación más favorable con 14,3% de fallecidas a diferencia de las pacientes triple negativo con 40,0% con peor tasa, es decir de 4 de 10 pacientes fallecieron en nuestro estudio. De forma parecida, según la sobrevida en meses se obtiene que los subtipos triple negativos y Luminales B tienen menor sobrevida estimada. Resultados similares presenta Ramírez M. y colaboradores en su estudio donde muestran que el Triple Negativo tiene una menor sobrevida global durante 5 años comparado con los otros subtipos, siendo una diferencia significativa de más de 10%. (71). Barrera J. (2018), manifestó en su estudio que el subtipo Luminal tuvo un mejor pronóstico en cuanto a las mujeres que estuvieron libres de la enfermedad. (18)

Esto sugiere que el subtipo Triple Negativo al tener mayor número de fallecidas presentan

mayor agresividad y peor sobrevida. Sin embargo, en el presente estudio se encontró que no hay una asociación significativa entre la clasificación inmunohistoquímica y la condición de las pacientes (vivas o fallecidas), arrojado en el análisis estadístico. Esto puede ser explicado debido a la poca cantidad de personas en la muestra de nuestro estudio, comparado a otras investigaciones como la de Barrera J. que tomaron 123 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (18), y como Ramirez M. que incluyó en su estudio alrededor de 225 pacientes en un seguimiento de 5 años, donde se trabajaron con muestras más representativas. (71)

En base a los resultados, se concluyó también que, el subtipo más frecuente de cáncer de mama entre las pacientes diagnosticadas fue el Luminal A, seguido del Luminal B, Her-2 y finalmente el triple negativo. Lo cual es comparable con el resultado de la investigación de Pastén, et al. también encontró que el subtipo luminal A es el más frecuente y presenta un mejor pronóstico que otros subtipos, coincidiendo en la afirmación que los receptores de estrógeno y progesterona tienen un alto grado de positividad (19). Sin embargo, los resultados de Ferreyra, et al. indican que el subtipo luminal B fue el más frecuente, seguido por el luminal A, distinto a lo que se encontró en el presente estudio. Pero se relaciona con la baja frecuencia de HER-2, resultados similares con nuestra investigación, donde los subtipos HER-2 positivos son menos frecuentes que los luminales (21). Como consecuencia, resulta importante tener en cuenta estas diferencias en la frecuencia de los subtipos de cáncer de mama al seleccionar el tratamiento adecuado para cada paciente.

En cuanto al estudio, una probable limitación puede ser el tamaño de la muestra, ya que representa un bajo poder para encontrar asociaciones estadísticamente significativas. Es posible que al tener un mayor tamaño de la muestra se logre determinar qué variables tienen efecto significativo en la supervivencia. Otra limitación es el llenado de las

historias clínicas por el personal de salud, ya que podría omitir datos valiosos e importantes para el estudio. Por otro lado, una fortaleza del estudio es que no se han realizado investigaciones similares en el Hospital Militar Central.

## **CAPÍTULO VI: Conclusiones y Recomendaciones**

### **6.1. Conclusiones**

- Se determinó que la clasificación inmunohistoquímica puede ser un factor importante en el pronóstico de las pacientes, preferentemente con receptor de estrógeno y Her-2 que se asociaron a una mejor condición del paciente.
- Existe relación entre un valor más bajo de PIV y una mayor sobrevida en pacientes con cáncer de mama, de modo que los marcadores inflamatorios e inmunológicos, específicamente el valor de PIV, podrían ser útiles para predecir la supervivencia de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.
- En relación a los subtipos no se halló relación significativa con la supervivencia ni condición de las pacientes con cáncer de mama, esto se podría ver influenciado al poco tamaño de la muestra.
- El IMC no necesariamente está asociado a la condición (vivas o fallecidas) de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

### **6.2. Recomendaciones**

- Promover la investigación de los biomarcadores inmunohistoquímicos en el país, dado que existen pocos estudios realizados a comparación de otros países.
- Se recomienda realizar estudios de inmunohistoquímica en poblaciones más grandes para así poder obtener una mayor representatividad.
- Es necesario continuar investigando el valor de los biomarcadores inflamatorios e inmunológicos, especialmente el índice PIV en pacientes con cáncer de mama. Estos marcadores pueden ser útiles para predecir la supervivencia del paciente y proporcionar información adicional para guiar el tratamiento y el seguimiento

adecuados. Además de ser de bajo costo y fácilmente cuantificable.

- Es necesario seguir investigando el IMC y cómo esto puede influir en el diagnóstico de las pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orellana Lozano JR, Barcia Menéndez CR. Análisis de los diferentes marcadores tumorales y su importancia en el cáncer de mama. *Pentaciencias* [Internet]. 2 de marzo de 2023;5(3):55-67. Disponible en: <https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/519>
2. Bonilla-Sepúlveda Óscar Alejandro. Marcadores tumorales en cáncer de mama. Revisión sistemática. *Ginecol. Obstet Méx.* [Internet]. 2020;88(12):860-869. DOI: 10.24245/gom.v88i12.4269.
3. Farrat I, Arias E, Pulido G, Ávalos I. Evolución de las pacientes portadoras de cáncer de mama según marcadores inmunohistoquímicos en la Isla de la Juventud. 2015-2019. *Convención Internacional de Salud, Cuba Salud 2022.* 2023;1–9. Disponible en: <https://convencionsalud.sld.cu/index.php/convencionsalud22/2022/paper/download/2571/1150>
4. Yamanouchi K, Maeda S. The Efficacy of Inflammatory and Immune Markers for Predicting the Prognosis of Patients with Stage IV Breast Cancer. *Acta Med Okayama.* 2023 Feb;77(1):37-43. DOI: 10.18926/AMO/64360.
5. Organización Mundial de la Salud. *Cáncer de mama.* 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>
6. Hossam A, El-Badrawy A, Khater A, Setit A, Roshdy S, Abdelwahab K, Hamed E. The Evaluation of a Cost-Effective Method for Tumour Marking Prior to Neo-Adjuvant Chemotherapy Using Silver Rods. *Eur J Breast Health.* 2023 Jan 1;19(1):99-105. DOI: 10.4274/ejbh.galenos.2022.2022-10-3.
7. Baez-Navarro X, van Bockstal MR, Nawawi D, Broeckx G, Colpaert C, Doebar SC, et al. Interobserver Variation in the Assessment of Immunohistochemistry Expression Levels in HER2-Negative Breast Cancer: Can We Improve the Identification of Low Levels of HER2 Expression by Adjusting the Criteria? An International Interobserver Study. *Mod Pathol.* 2023 Jan;36(1):100009. DOI: 10.1016/j.modpat.2022.100009.
8. Espinoza N, Mogrovejo N, Bromley M. Satisfacción y calidad de vida de las pacientes mastectomizadas por cáncer de mama según la reconstrucción mamaria. *Revista de Senología y Patología Mamaria.* 2023 Apr;36(2):100468. DOI: 10.21142/tl.2022.2617
9. Giaquinto A, Sung H, Miller K, Kramer J, Newman L, Minihan A, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Nov 3;72(6):524–41. DOI:

10.3322/caac.21754

10. Maliko N, Bijker N, Bos M, Wouters M, Vrancken M. Patterns of care over 10 years in young breast cancer patients in the Netherlands, a nationwide population-based study. *The Breast*. 2022 Dec;66:285–92. DOI: 10.1016/j.breast.2022.11.002.
11. Won JR, Gao D, Chow C, Cheng J, Lau SY, Ellis MJ, et al. A survey of immunohistochemical biomarkers for basal-like breast cancer against a gene expression profile gold standard. *Mod Pathol*. 2013 Nov;26(11):1438-50. DOI:10.1038/modpathol.2013.97.
12. Vallejos C. Situación del Cáncer en el Perú. *Diagnóstico*. 2020 Nov 10;59(2):77–85. DOI: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v59i2.221>
13. Mamani E, Vilcapoma M, Ortiz N. Detección del virus del papiloma humano en biopsias de cáncer de mama mediante PCR e inmunohistoquímica en el Hospital Santa Rosa durante el 2019. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2022 Dec 15;450–5. DOI: 10.17843/rpmesp.2022.394.11069
14. Rivera F, Cubillas P, Malvaceda E. Afrontamiento psicológico en pacientes mujeres con cáncer de mama de un hospital de Lima Metropolitana. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2022 Dec 22;400–7. DOI: 10.17843/rpmesp.2022.394.12322
15. Ministerio de Salud, Escuela Nacional de Salud Pública. Prioridades Nacionales de Investigación en Salud 2019-2023. Lima; 2020. [internet] Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/es/node/3388>
16. Universidad Ricardo Palma. Líneas de Investigación periodo 2021-2025. Lima; 2021 Mar. [internet]. Disponible en: <https://www.urp.edu.pe/pdf/id/37458/n/acu-0510-2021-virtual-lineas-de-investigacion-periodo-2021-2025>
17. Esparza M. Determinación de marcadores tumorales por Inmunohistoquímica en muestras histopatológicas de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama durante el periodo 2014-2017 en el Hospital San Francisco de Quito. [Quito]: Universidad central de ecuador; 2019. Disponible: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/19627>
18. Barrera J. Caracterización del cáncer de mama según la expresión del perfil Inmunohistoquímico en pacientes atendidos en el hospital militar escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, en el período comprendido entre enero 2016 y diciembre 2018. [Managua]: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2020. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/13518/1/13518.pdf>
19. Pastén A, González R, Hernández J, Gómez P. Expresión de marcadores

- inmunohistoquímicos en patología quirúrgica del cáncer de mama en el norte de México. *Ginecol Obstet Mex.* 2019;87(11):734–9. DOI: 10.24245/gom.v87i11.3013
20. Gu J, Polley E, Boughey J, Fazzio R, Fatemi M, Alizad A. Prediction of Invasive Breast Cancer Using Mass Characteristic Frequency and Elasticity in Correlation with Prognostic Histologic Features and Immunohistochemical Biomarkers. *Ultrasound Med Biol.* 2021 Aug;47(8):2193–201. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.03.039
21. Ferreyra Y, Acastello G, Bocco F, Roggero M, Claria R. Prevalencia de los subtipos de cáncer de mama según la clasificación inmunohistoquímica y su relación con las características clínico-patológicas en una clínica privada de la ciudad de Córdoba. *Rev. Argent. Mastología.* 2018;37(135):81–95. Disponible en: [https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2018\\_v37\\_n135/09.pdf](https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2018_v37_n135/09.pdf)
22. Melo S, Gelvez L, Osma S. Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. *MedUNAB.* 2016;18(3):196–203. DOI: 10.29375/01237047.2228
23. Ulloa Ochoa P, Ronquillo Torresano S, Sánchez Pincay K. Sobrevida en pacientes con cáncer de mama según su inmunohistoquímica experiencia del Instituto Oncológico Nacional - Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, Guayaquil Ecuador. *Rev.méd.sinerg.* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 3 de mayo de 2023];5(7):e542. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/542>
24. Rebolledo V, Colombo C, Rebolledo L. Expresión de citoqueratinas en el cáncer de mama y subtipos tumorales por inmunohistoquímica. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2016;76(2):93–101. Disponible: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322016000200004](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322016000200004)
25. Medina G. Características clínicas y pronosticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por Inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017 Oct 9;34(3):472–7. DOI: 10.17843/rpmesp.2017.343.2530.
26. Mendoza G, Echegaray A, Caso C. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. *Rev Med Hered.* 2015;26(1):31–4. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2015000100006&lng=es.](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2015000100006&lng=es)
27. Linares V, Falla B. Relación entre las características patológicas y el grado

- histológico del cáncer de mama con su clasificación molecular en el Hospital Regional Lambayeque y clínicas privadas. *Medicina Del Hospital Regional Lambayeque*. 2019;4(4):143–8. Disponible: <https://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/268>
28. Mayanga S. Características clínico patológicas del cáncer de mama asociadas a la expresión del marcador celular Ki-67 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2013-2017. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2019 Dec 27;80(4):427–31. DOI: 10.15381/anales.v80i4.16746.
29. Larrea L. Características clínico patológicas del cáncer de mama en mujeres menores de cincuenta años, hospital nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Servicio de Oncología Médica, Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima-Perú. 2009- 2010. *Revista Médica Carrionica*. 2016;3(1):15–43.
30. Iza F, Quishpe M. Conocimiento y autoexploración mamaria como prevención de cáncer de mama en mujeres que asisten al primer nivel de atención. Universidad Técnica de Ambato; 2022. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/handle/123456789/34912>
31. Granados M, Herrera Á. Manual de Oncología Procedimientos médico quirúrgicos. 2nd ed. Mc Graw Hill; 2015. Disponible en: <https://oncouasd.files.wordpress.com/2015/06/manualdeoncologia4edicion.pdf>
32. Carlson B. Embriología Humana Y Biología del Desarrollo. 6th ed. Elsevier; 2019. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/embriologia-humana-y-biologia-del-desarrollo/978-84-9113-526-5>
33. Memorias III Curso-Taller de Cirugía Plástica: reconstrucción estética y corporal Postgrado de cirugía plástica, estética y reconstructiva - UIS. Patología mamaria benigna: diagnóstico y tratamiento. *Médicas UIS*. 2018;31(3):61–71. DOI: 10.18273/revmed.v31n3-2018008
34. Suquilanda D. Patología maligna de mama, correlación histopatológica e imagenológica, en pacientes de 30 a 60 años Hospital Teodoro Maldonado Carbo período 2015-2016. Universidad de Guayaquil; 2016. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/34210/1/CD%201386-%20SUQUILANDA%20QUEZADA%20DAVID%20JOEL.pdf>
35. Saba T, Khan SU, Islam N, Abbas N, Rehman A, Javaid N, Anjum A.. Cloud-based decision support system for the detection and classification of malignant cells in breast cancer using breast cytology images. *Microsc Res Tech*. 2019 Jun 29;82(6):775–85. DOI: 10.1002/jemt.23222.

36. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):1–30. DOI: 10.3390/cancers13174287.
37. Organización Mundial de la Salud. Breast cancer. 2021. [internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=Las%20disparidades%20del%20c%C3%A1ncer%20de,y%20el%2040%25%2C%20respectivamente>
38. Morante Z, Rebaza L, Casyañeda C, Luyo G, Neciosup S, Vera L, et al. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+: Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Peruana de Cancerología. *An. Fac. med.* 2020;81(4):458–65. DOI: 10.15381/anales.v81i4.18839.
39. Martín M, Herrero A, Echavarría I. El cáncer de mama. *Arbor*. 2015 Jun 30;191(773):a234. DOI: 10.3989/arbor.2015.773n3004.
40. American Cancer Society. Carcinoma ductal in situ. 2019. <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/tratamiento/tratamiento-del-cancer-del-seno-segun-su-etapa/tratamiento-del-carcinoma-ductal-in-situ.html#:~:text=Un%20carcinoma%20ductal%20in%20situ,seno%20no%20invasivo%20o%20preinvasivo>.
41. American Cancer Society. Carcinoma lobulillar in situ (LCIS). 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/afecciones-no-cancerosas-de-los-senos/carcinoma-lobulillar-in-situ.html>
42. American Cancer Society. Cáncer de seno invasivo (IDC/ILC). 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/acerca/tipos-de-cancer-de-seno/cancer-invasivo-del-seno.html>
43. Espinosa M. Cáncer de mama. *Revista Médica Sinergia*. 2017;2(1):8–12. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/58>
44. Colonia A, Rivera J, Orozco J, Marín D. HER-2: Un marcador molecular usado en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama. *Rev med Risaralda*. 2015;21(1):31–7. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0122-06672015000100007&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672015000100007&lng=en)
45. American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de seno en etapas I a III. 2022. Disponible en: [https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/tratamiento/tratamiento-del-cancer-del-seno-segun-su-etapa.html#:~:text=Etapas%20I%20II,\(adyuvante\)%20de%20la%20cirug%C3%A](https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/tratamiento/tratamiento-del-cancer-del-seno-segun-su-etapa.html#:~:text=Etapas%20I%20II,(adyuvante)%20de%20la%20cirug%C3%A)

Da.

46. American Cancer Society. Cirugía para el cáncer de seno. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/tratamiento/cirugia-del-cancer-de-seno.html>
47. American Cancer Society. Cirugía con conservación del seno (tumorectomía). 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/tratamiento/cirugia-del-cancer-de-seno/cirugia-con-conservacion-del-seno-tumorectomia.html>
48. American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de seno triple negativo. 2022. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/tratamiento/cirugia-del-cancer-de-seno/cirugia-con-conservacion-del-seno-tumorectomia.html>
49. American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de seno en etapa IV (metastásico). 2022. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/tratamiento/tratamiento-del-cancer-del-seno-segun-su-etapa/tratamiento-del-cancer-de-seno-en-etapa-iv-avanzado.html>
50. Kanyılmaz G, Fındık S, Yavuz B, Aktan A. The Significance of Extent of Extracapsular Extension in Patients with T1-2 and N1 Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. 2018;14(4):218–24. DOI: 10.5152/ejbh.2018.4038
51. American Cancer Society. Estado de HER2 del cáncer de seno. 2022. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-de-her2-del-cancer-de-seno.html>
52. Acevedo F, Camus M, Vial C, Panay S, Abarca M, Domínguez F, et al. Inmunohistoquímica convencional como predictor de respuesta y sobrevida en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia preoperatoria: Experiencia de un centro. *Rev Med Chil*. 2015 Jun;143(6):724–32. DOI: 10.4067/S0034-98872015000600005.
53. Martínez J, Socorro C. Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. *Medisur*. 2018;16(1):209–13. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2018000100016&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100016&lng=es).
54. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer*. 2020 Aug;123(3):403-409. DOI: 10.1038/s41416-020-0894-7.

55. Bilgehan A, Cubukcu E, OcaK B, Deligonul A, Oyucu Orhan S, Tolunay S, et al. Low pan-immune-inflammation-value predicts better chemotherapy response and survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep.* 2021;11(1), 14662. DOI: 10.1038/s41598-021-94184-7
56. Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer? 2021. [internet]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
57. Tresserra F, Martínez M, Soler T. Manejo de las muestras para test inmunohistoquímicos, moleculares y genéticos en el cáncer de mama. *Revista de Senología y Patología Mamaria.* 2016 Jan;29(1):26–31. DOI: 10.1016/j.senol.2015.11.004
58. Schneider J., Tejerina A., Tejerina C., Tejerina A., Lucas R., Sánchez J. El fenotipo tumoral “basal like” (c-erb-B2 -, RE - y RP - negativo) define un subgrupo biológicamente muy agresivo de cáncer de mama en estadio postquirúrgico pT1. *Gaceta Médica de Bilbao.* 2007. Vol 104(4): 131-134. DOI: 10.1016/S0304-4858(07)74591-2
59. INEN: Documento técnico manejo multidisciplinario neoadyuvante/adyuvante del cáncer de mama Her2 y triple negativo. 2019 (pag 7). Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/01/RJ-635-2019.pdf>
60. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med.* 2016 Dec;13(4):496-504. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0066.
61. Heredia B., González H. Caracterización del cáncer de mama triple negativo. *Revista Finlay.* 2020;10(3):259-268. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/850>
62. American Cancer Society. Grados del cancer de seno. 2019 . Disponible: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/compression-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/grados-del-cancer-de-seno.html>
63. Lin F, Zhang LP, Xie SY, Huang HY, Chen XY, Jiang TC, Guo L, Lin HX. Pan-Immune-Inflammation Value: A New Prognostic Index in Operative Breast Cancer. *Front. Oncol.* 2022; 12: DOI 10.3389/fonc.2022.830138
64. Gulmez A, Harputluoglu H. Pan-immune-inflammation Value in Metastatic HER2-Positive Breast Cancer Patients. *EJMI.* 2023;7(3):209–214. DOI:

10.14744/ejmi.2023.18471

65. Yamanouchi K., Maeda S., The Efficacy of Inflammatory and Immune Markers for Predicting the Prognosis of Patients with Stage IV Breast Cancer. *Acta Med. Okayama*, 2023;77 (1), 37-43. DOI: 10.18926/AMO/64360
66. Aguilar Cordero M.<sup>a</sup> J., Neri Sánchez M., Padilla López C. A., Pimentel Ramírez M. L., García Rillo A., Mur Villar N.. Sobrepeso/obesidad en mujeres y su implicación en el cáncer de mama: edad de diagnóstico. 27( 5 ): 1643-1647. DOI:10.3305/nh.2012.27.5.5998
67. Biganzoli E, Desmedt C, Fornili M, de Azambuja E, Cornez N, Ries F, et al. Recurrence dynamics of breast cancer according to baseline body mass index. *Eur J Cancer*. 2017;87(1):10-20. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.007
68. Torrens L. Sobrepeso y obesidad en relación con el pronóstico de cáncer de mama. 2018. Disponible en:  
[https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/151867/Torrens\\_Rotger\\_Laura.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/151867/Torrens_Rotger_Laura.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
69. Dorado E.F., Vázquez J.J., Hernandez C.A., García I. Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama: experiencia en una institución de Jalisco, México. *Ginecol Obstet Mex*. 2020;88(5):312-320. DOI: 10.24245/gom.v88i5.3555.
70. van Dooijeweert, C., van Diest, P. y Ellis, I. Grading of invasive breast carcinoma: the way forward. *Virchows Arch*. 2022;480:33-43. DOI: 10.1007/s00428-021-03141-2
71. Ramírez M., Higuera C. y Colmenares C. Supervivencia global de pacientes con cáncer de mama manejadas en la unidad de mastología de un centro de alta complejidad en Colombia. Un seguimiento a 5 años. *Journal of Breast Science*. 2019;32(2):48-55. DOI: 10.1016/j.senol.2019.04.003

## ANEXOS

### ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

Manuel Huamán Guerrero  
Unidad de Grados y Títulos

---

#### ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis "valor predictivo de los biomarcadores inmunohistoquímicos convencionales en el cáncer de mama en el servicio de oncohematología del hospital militar central desde enero del 2010 a diciembre de 2016" que presenta las investigadoras Iris Palomino Secca y Mariella Peña Tuya para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

---

Dr. Robert Malpartida Palomino  
ASESOR

---

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

## ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas

• Unidad de Grados y Títulos

Formamos seres para una cultura de paz

### Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis de las estudiantes de Medicina Humana, Srta. Iris Gabriela Palomino Secca y Mariella Lucia Peña Tuya, de acuerdo a los siguientes principios:

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

Atentamente,

Dr. Robert Malpartida Palomino

Lima, 27 de Octubre de 2021

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO  
POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
Facultad de Medicina Humana  
Manuel Huamán Guerrero



Oficio Electrónico N° 2244-2021-FMH-D

Lima, 28 de octubre de 2021

Señorita  
IRIS GABRIELA PALOMINO SECCA  
Presente. -

**ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis**

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "VALOR PREDICTIVO DE LOS BIOMARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS CONVENCIONALES EN EL CÁNCER DE MAMA EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DESDE ENERO 2004 A DICIEMBRE 2016", desarrollado en el contexto del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis, presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 21 de octubre de 2021.

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

Sin otro particular,

Atentamente,



Mg. Hilda Jurupe Chico  
Secretaria Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

*"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"*

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco  
6010

Central 7 0 8 - 0 0 0 0 / Anexo:

Lima 33 - Perú / [www.urp.edu.pe/medicina](http://www.urp.edu.pe/medicina)

# ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



PERÚ

Ministerio  
de Defensa

Ejército  
del Perú

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades Para Mujeres y Hombres"  
"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

Lima, 11 de Febrero de 2022

Carta 14 /AA-11/5/15.00

Señorita            Bachiller  
                         Iris Gabriela PALOMINO SECCA

Asunto        :    Autorización de ejecución de trabajo de investigación.

Ref.            :    a. Solicitud del 01 de noviembre del 2021  
                     b. Directiva de investigación y ensayos clínicos en el Sistema de Salud del Ejército.

Tengo el agrado de dirigirme a Ud., para comunicarle que el comité de ética en investigación del hospital militar central ha revisado y aprobado la ejecución del trabajo de investigación; "VALOR PREDICTIVO DE LOS BIOMARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS CONVENCIONALES EN EL CÁNCER DE MAMA EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DESDE ENERO DEL 2010 A DICIEMBRE DE 2016".

Por tal motivo como investigadora debe coordinar con el servicio de Oncohematología, Dpto. de Registros Médicos y Dpto. de Seguridad de nuestro Hospital sin irrogar gastos a la institución, sujetándose a las normas de seguridad existentes, incluyendo el consentimiento informado para actividades de docencia e investigación, a fin de no comprometer a la institución bajo ninguna circunstancia, asimismo al finalizar el estudio deberá remitir una copia del trabajo en físico y virtual al Departamento de Capacitación del HMC para su conocimiento y difusión.

Aprovecho la oportunidad que se brinda, para reiterarle las muestras de mi especial consideración y deferente estima personal.

Dios guarde a Ud.



0-224601572-0  
**CARLOS SANCHEZ SILVA**  
General de Brigada  
Director del Hospital Militar Central



PERÚ

Ministerio de Defensa

Ejército del Perú

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"  
"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

Lima, 14 de febrero de 2022

Carta N° **09** AA-11/5/15.00

Señorita Bachiller  
**Mariella Lucia PEÑA TUYA**

Asunto : Autorización de ejecución de trabajo de investigación.

Ref. : a. Solicitud del 01 de noviembre del 2021  
b. Directiva de investigación y ensayos clínicos en el Sistema de Salud del Ejército

Tengo el agrado de dirigirme a Ud., para comunicarle que el comité de ética en investigación del hospital militar central ha revisado y aprobado la ejecución del trabajo de investigación; "VALOR PREDICTIVO DE LOS BIOMARCADORES INMUNOHISTOQUIMICOS CONVENCIONALES EN EL CANCER DE MAMA EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGIA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DESDE ENERO DEL 2010 A DICIEMBRE DE 2016 ".

Por tal motivo como investigadora debe coordinar con el servicio de Oncohematología, Dpto. de Registros Médicos y Dpto. de Seguridad de nuestro Hospital sin irrogar gastos a la institución, sujetándose a las normas de seguridad existentes, incluyendo el consentimiento informado para actividades de docencia e investigación, a fin de no comprometer a la institución bajo ninguna circunstancia, asimismo al finalizar el estudio deberá remitir una copia del trabajo en físico y virtual al Departamento de Capacitación del HMC.

Aprovecho la oportunidad, para reiterarle las muestras de mi especial consideración y deferente estima.

Atentamente.



0-224831572-0+  
**CARLOS SANCHEZ SILVA**  
General de Brigada  
Director del Hospital Militar Central

COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION  
FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"  
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA



## **CONSTANCIA**

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

**Título: "VALOR PREDICTIVO DE LOS BIOMARCADORES IMUNOHISTOQUÍMICOS CONVENCIONALES EN EL CÁNCER DE MAMA EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DESDE ENERO DEL 2010 A DICIEMBRE DE 2016".**

Investigadora:

**MARIELLA LUCIA PEÑA TUYA Y IRIS PALOMINO SECCA**

Código del Comité: **PG 103 - 2021**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría REVISIÓN EXPEDITA por un período de 2 años.

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

Lima, 17 de noviembre del 2021

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

## ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas  
Unidad de Grados y Títulos  
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

### ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "Valor predictivo de los biomarcadores inmunohistoquímicos convencionales en el cáncer de mama en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central desde enero del 2010 a diciembre de 2016" que presentan las Señoritas Iris Gabriela Palomino Secca y Mariella Lucia Peña Tuya, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

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

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

DR PhD. Jhony De la Cruz Vargas  
PRESIDENTE

Mg Jose Manuel Vela Ruiz  
MIEMBRO

Mg Dante Quiñones Laveriano  
MIEMBRO

Dr Ph.D. Jhony De La Cruz Vargas  
Director de Tesis

Dr. Robert Malpartida Palomino  
Asesor de tesis

LIMA 26 DE ABRIL DEL 2023

## ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

Valor predictivo de los biomarcadores inmunohistoquímicos convencionales en el cáncer de mama en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central desde enero del 2010 a diciembre de 2016

### ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

6%

INTERNET SOURCES

4%

PUBLICATIONS

1%

STUDENT PAPERS

### PRIMARY SOURCES

1

[repositorio.urp.edu.pe](http://repositorio.urp.edu.pe)

Internet Source

1%

2

[scielo.iics.una.py](http://scielo.iics.una.py)

Internet Source

1%

3

[repositorio.unan.edu.ni](http://repositorio.unan.edu.ni)

Internet Source

1%

4

[tesis.ucsm.edu.pe](http://tesis.ucsm.edu.pe)

Internet Source

1%

5

[hdl.handle.net](http://hdl.handle.net)

Internet Source

1%

6

[creativecommons.org](http://creativecommons.org)

Internet Source

1%

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On

## ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**MANUEL HUAMÁN GUERRERO**

### **VIII CURSO TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS – MODALIDAD HÍBRIDA**

## **CERTIFICADO**

Por el presente se deja constancia que la señorita:

### **IRIS PALOMINO SECCA**

Ha cumplido con los requisitos del **CURSO TALLER** de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida, durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022, con la finalidad de desarrollar el proyecto de tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

**“VALOR PREDICTIVO DE LOS BIOMARCADORES  
INMUNOHISTOQUÍMICOS CONVENCIONALES EN EL CÁNCER DE  
MAMA EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL  
MILITAR CENTRAL DESDE ENERO 2010 A DICIEMBRE 2016”.**

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva, según Acuerdo de Consejo Universitario N°0287-2023, que aprueba el IX Curso Taller de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida.

Lima, 26 de abril de 2023.

  
Dr. Ivón De La Cruz Vargas  
Directora del Curso Taller

  
Dra. María del Socorro Alustiza Gutiérrez Vda. de Barnabén  
Decana



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
MANUEL HUAMÁN GUERRERO

**VIII CURSO TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS –  
MODALIDAD HÍBRIDA**

**CERTIFICADO**

Por el presente se deja constancia que la señorita:

**MARIELLA LUCIA PEÑA TUYA**

Ha cumplido con los requisitos del **CURSO TALLER** de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida, durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022, con la finalidad de desarrollar el proyecto de tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

**“VALOR PREDICTIVO DE LOS BIOMARCADORES  
INMUNOHISTOQUÍMICOS CONVENCIONALES EN EL CÁNCER DE  
MAMA EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL  
MILITAR CENTRAL DESDE ENERO 2010 A DICIEMBRE 2016”.**

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y válido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva, según Acuerdo de Consejo Universitario N°0287-2023, que aprueba el IX Curso Taller de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida.

Lima, 26 de abril de 2023.



Dr. John De La Cruz Vargas  
Director del Curso Taller



Dra. María del Socorro Alvarado Gutiérrez Vda. de Burnbarén  
Decana

**Anexo 8:** Matriz de consistencia

<b>PROBLEMAS</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>VARIABLES</b>	<b>METODOLOGÍA</b>
<b>Problema general</b>	<b>Objetivo general</b>	<b>Hipótesis general</b>		<b>Tipo de investigación:</b>
¿Cuál es el valor predictivo de los subtipos de cáncer de mama en el servicio de oncohematología del hospital militar central?	Determinar el valor predictivo de los subtipos de cáncer de mama en el servicio de oncohematología del hospital militar central desde enero del 2010 a diciembre de 2016.	Existe un alto valor predictivo de los subtipos de cáncer de mama en el servicio de oncohematología del hospital militar central desde enero del 2010 a diciembre de 2016.	Perfil biomarcadores inmunohistoquímicos Clasificación molecular según perfil inmunohistoquímico	Estudio es de tipo observacional, cohorte retrospectivo, longitudinal.
<b>Problema específico</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>Hipótesis específica</b>		<b>Población y muestra</b>
¿Cuál es el pronóstico y la evolución de los biomarcadores inmunohistoquímico de cáncer de mama en pacientes diagnosticadas, y cómo varían estos en términos de supervivencia y estado del paciente?	Evaluar el pronóstico (supervivencia) y evolución (estado del paciente) de los subtipos de cáncer en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.	La relación entre los subtipos de cáncer de mama y la evolución de las pacientes permiten evaluar el pronóstico de supervivencia en el hospital militar central desde enero del 2010 a diciembre de 2016.	-Sociodemográficas (estado civil y lugar de procedencia) - factor de riesgo (edad, IMC, antecedente familiar oncológico) -Pronóstico de supervivencia	La población estará constituida por pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el hospital militar del periodo 2010 al 2016.

<p>¿Qué características sociodemográficas están asociadas con los biomarcadores inmunohistoquímicos en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama?</p> <p>¿Existe una relación entre los marcadores inflamatorios e inmunológicos y la supervivencia de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, y en qué medida pueden estos marcadores ser predictivos del pronóstico de la enfermedad?</p>	<p>Analizar los factores de riesgo asociado a la condición(viva o fallecida) de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.</p> <p>Determinar si los marcadores inflamatorios e inmunológicos están relacionados con la sobrevida de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.</p>	<p>Existe asociación entre los factores de riesgo asociado a la condición(viva o fallecida) de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.</p> <p>Existe relación entre el valor pan inmuno inflamatorio (PIV) bajo con la sobrevida de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.</p>	<p>-Clasificación molecular según perfil inmunohistoquímico - valor pan inmuno inflamatorio (PIV)</p>	<p>Muestra no probabilística por conveniencia.</p>
--	--	---	---	--

## Anexo 9: Ficha de recolección de datos

- I. DATOS GENERALES (características sociodemográficas)
1. N° de ficha: \_\_\_\_\_
  2. Expediente: \_\_\_\_\_
  3. Sexo: \_\_\_\_\_
  4. Edad: \_\_\_\_\_
  5. N° de biopsia: \_\_\_\_\_
  6. N° de estudio de inmunohistoquímica: \_\_\_\_\_
- II. ASPECTOS HISTOPATOLOGICOS DE LOS TIPOS DE CARCINOMAS DE MAMA
7. Tipo de procedimiento:
- a) Biopsia TRUCUT
  - b) Cirugía conservadora
    - b.1) cuadrantectomía
    - b.2) tumorectomía
  - c) Mastectomía
    - c.1) simple
    - c.2) radical modificada
8. Tipo de carcinoma
- a) Invasor
  - b) In situ
9. Tipo histológico del carcinoma invasor
- Carcinoma invasivo de ningún tipo especial (ductal, no especificado de otra manera)
- \_\_\_ carcinoma microinvasivo
  - \_\_\_ carcinoma lobular invasivo
  - \_\_\_ carcinoma invasivo con características lobulares
  - \_\_\_ carcinoma invasivo con características ductales y lobulares (carcinoma tipo mixto)
  - \_\_\_ carcinoma mucinoso
  - \_\_\_ carcinoma tubular
  - \_\_\_ carcinoma invasivo, variante tubulolobular
  - \_\_\_ carcinoma cribiforme invasor
  - \_\_\_ carcinoma micropapilar invasivo
  - \_\_\_ carcinoma papilar invasivo
  - \_\_\_ carcinoma medular
  - \_\_\_ carcinoma invasivo con características medulares
  - \_\_\_ carcinoma metaplasico
  - \_\_\_ carcinoma adenoescamoso de bajo grado
  - \_\_\_ carcinoma metaplasico, tipo fibromatoso
  - \_\_\_ carcinoma metaplasico, tipo de células fusiformes
  - \_\_\_ carcinoma metaplasico, epitelial mixto y mesenquimático
  - \_\_\_ carcinoma invasivo con características metaplásicas

- \_\_\_ carcinoma de células escamosas
- \_\_\_ carcinoma adenoide quístico
- \_\_\_ carcinoma invasivo con características apocrinas
- \_\_\_ carcinoma invasivo con características de células claras
- \_\_\_ carcinoma invasivo con características de neuroendocrinas
- \_\_\_ carcinoma invasivo con características de células en anillo de sello
- \_\_\_ carcinoma secretor
- \_\_\_ carcinoma invasivo, no se puede determinar el tipo
- \_\_\_ No hay carcinoma residual
- \_\_\_ otro tipo histológico no especificado

10. Estado de los ganglios linfáticos

- a) Negativos
- b) Positivos
  - b.1) > 10 \_\_\_
  - b.2) < 10 \_\_\_

11. Grado nuclear de CDIS

12. Necrosis en CDIS

13. Márgenes quirúrgicos

III. INFORMACIÓN SOBRE LOS ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUIMICA

14. Perfiles inmunohistoquímicos

- a) Estrógenos (+)\_\_\_\_(-) \_\_\_\_
- b) Progesterona (+)\_\_\_\_(-) \_\_\_\_
- c) Her 2 Neu (+)\_\_\_\_(-) \_\_\_\_
- d) Ki 67: \_\_\_\_%

15. Clasificación de acuerdo de perfil inmunohistoquímico:

- a) Luminal A
- b) Luminal B
- c) Triple negativo
- d) Triple positivo

16. Condición del paciente

- a) Viva
  - a.1) libre de la enfermedad:
    - a.1.1) SI \_\_\_\_
    - a.1.2) NO \_\_\_\_
      - a.1.2.1) Metástasis: NO\_\_\_\_SI\_\_\_\_
      - a.1.2.2) Recaída local: NO\_\_\_\_SI\_\_\_\_
      - a.1.2.3) Cáncer contralateral: NO\_\_\_\_SI\_\_\_\_

b) Muerta

b.1) tiempo desde el diagnóstico: \_\_\_\_

b.2) asociado al carcinoma: NO \_\_\_\_ SI \_\_\_\_ causa \_\_\_\_\_

17. Esquema de tratamiento recibido

a) Neoadyuvante: \_\_\_\_\_

b) Adyuvante: \_\_\_\_\_

Realizado por: Barrera Martínez (2019)

ANEXO 10: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP.

[https://drive.google.com/drive/folders/1ye2SH41PNVUsqnc09t\\_OLBToGx3YNYWT?usp=share\\_link](https://drive.google.com/drive/folders/1ye2SH41PNVUsqnc09t_OLBToGx3YNYWT?usp=share_link)