



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DEL CARCINOMA
MAMARIO HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL
SOLOGUREN 2016

PRESENTADA POR
RENZO CARRASCO GARCIA

ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA

LIMA – PERÚ
2019



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DEL CARCINOMA MAMARIO
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN
2016**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

**PRESENTADO POR
RENZO CARRASCO GARCIA**

**ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**LIMA, PERÚ
2019**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teórica	7
2.3 Definiciones de términos básicos	14
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	15
3.2 Variables y su operacionalización	15
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	16
4.2 Diseño muestral	16
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	18
4.4 Procesamiento y análisis de datos	18
4.5 Aspectos éticos	18
CRONOGRAMA	19
PRESUPUESTO	20
FUENTES DE INFORMACIÓN	21
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

En el ámbito mundial, el uso y origen del perfil inmunohistoquímico del carcinoma mamario se remonta a finales del siglo pasado e inicios del presente, en base al proyecto del genoma humano y las técnicas de detección de sus alteraciones, que dieron la oportunidad de develar el perfil molecular del cancer. Es a comienzos de este siglo que surgen en el mundo múltiples trabajos de investigación en relación a la expresión de diversos genes para una misma entidad neoplásica, como por ejemplo, el carcinoma mamario.

Las primeras descripciones de la expresión genética en el carcinoma mamario relacionaron a esta, con pronóstico y evolución de la enfermedad. Es así que hacia el 2003 surge la clasificación molecular del carcinoma mamario mediante técnicas de inmunohistoquímica. Ésta clasificación contempla detección de partículas en la estructura celular, mediante reacciones de unión de antígeno y anticuerpo, entre otras, para usarlos como premisas y conclusiones determinantes en la progresión, tratamiento, recurrencia y sobrevida.

La clasificación molecular del carcinoma mamario mediante inmunohistoquímica, contempla los marcadores denominados como receptor de estrógeno, receptor de progesterona, her2/neu y ki67. Los marcadores inmunohistoquímicos citados, corresponden al perfil básico que complementa el informe patológico de esta neoplasia y se traduce en terapéutica y pronóstico.

En Europa, hacia la actualidad, se busca extender este perfil a conocer mayor cantidad genes involucrados mediante inmunomarcadores o secuenciadores de fragmentos de genoma para ampliar alternativas terapéuticas y pronósticos, siendo estos, de menor evidencia que los mencionados anteriormente.

En los centros hospitalarios e institutos norteamericanos se ha estandarizado la detección del perfil inmunohistoquímico del carcinoma mamario para dirigir terapias y pronosticar respuesta o comportamiento de la enfermedad en base a la evidencia. Latinoamérica no es ajena a la aplicación de este perfil ante el diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario, así como el protocolo de informe propuesto por el colegio americano de patólogos (CAP) y a la utilización de la clasificación molecular propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En Latinoamérica, gracias a los alcances de la globalización, se busca estandarizar los informes patológicos basándose en las guías del “Colegio Americano de Patólogos”, en principal medida para beneficio de los pacientes que podrían seguir su diagnóstico y tratamiento en instituciones distintas sin alterar el resultado.

La utilización de este perfil por las instituciones peruanas, llevó a la necesidad inmediata de cuantificar sus resultados, agruparlos en perfiles de expresión similares, describir el comportamiento de un grupo genético de la enfermedad en la población, medir indicadores, comparar en el tiempo, entrecruzar datos con otras instituciones o poblaciones y realizar predicciones de adquisición de insumos para dirigir las terapias originadas por la demanda.

El Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren no es la excepción, en el cual se realiza el diagnóstico y el estudio del carcinoma mamario siguiendo las normas internacionales y contempla la realización del perfil inmunohistoquímico, sin embargo, no se dispone de un sistema de cuantificación o agrupación de los resultados que sirva de comparación con instituciones similares; es así que la realización de modelos predictivos de incidencia, estadísticas para adquisición de insumos u otras investigaciones con punto de partida del carcinomas mamario se ven limitadas.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es el perfil inmunohistoquímico del carcinoma mamario en el hospital Sabogal 2017?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Describir el perfil inmunohistoquímico del carcinoma mamario en el hospital Sabogal 2017.

Objetivos específicos

Identificar la incidencia de los principales genes determinados por inmunohistoquímica del carcinoma mamario en el hospital Sabogal 2017.

Analizar la distribución por subtipos de la clasificación molecular del carcinoma mamario en el hospital Sabogal 2017.

Establecer la distribución del perfil inmunohistoquímico del carcinoma mamario por grupo etáreo en el hospital Sabogal 2017.

1.4 Justificación

Conocer el perfil inmunohistoquímico del carcinoma mamario beneficia a diversos grupos poblacionales (pacientes y personal de salud), mejora los servicios de salud y calidad de vida poblacional con un diagnóstico y tratamiento oportuno, previene el desabastecimiento de insumos y/o fármacos en las instituciones, disminuyendo costos de tratamientos terminales. Este conocimiento es también punto de partida para otros estudios.

Realizar esta cuantificación sistematizada siguiendo protocolos internacionales facilita la comparación con otras instituciones nacionales e internacionales, que conlleva al estudio y aplicación de nuevas terapias (farmacológicas, quirúrgicas u otras), dirigidas hacia un determinado mecanismo fisiopatológico de origen genético.

1.5 Viabilidad y factibilidad

La descripción de esta entidad es viable, porque, al no existir problemas éticos para investigar, se cuenta con el permiso de la institución; además, se cuenta con las capacidades técnicas y tecnológicas suficientes para el desarrollo.

Es viable, porque la investigación supone un intervalo temporal de recolección de datos en un año, siendo necesario los mínimos recursos humanos, materiales y financieros.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

El 2009, Cheang M et al. desarrolló una investigación en Canadá, en su estudio de tipo cohorte con 357 pacientes con diagnóstico de carcinoma invasor mamario y clasificado por inmunohistoquímica según la de expresión génica (receptores hormonales, HER2 y el Ki67). Llegaron a la conclusión que la expresión de receptor de estrógenos, receptor de progesterona y proteínas HER2 y el índice Ki67 distinguen los subtipos luminal A, de los tipos de carcinoma de la mama luminal B (1).

El 2009, Parker J et al., en Estados Unidos, en su estudio transversal con 761 pacientes con carcinoma mamario con estudio de subtipo en 50 genes, para la evaluación del pronóstico y respuesta patológica completa con tratamiento con fármacos. Llegaron a la conclusión que el diagnóstico por subtipo intrínseco añade información pronóstico y predictiva significativa a parámetros estándar en estos pacientes (2).

El 2011, Arrechea M et al., en España, en su estudio transversal con 272 casos con cáncer de mama, agrupándolos en las sub divisiones (tipo basaloide, HER2, luminal A, B y normal). Llegaron a la conclusión que la clasificación del carcinoma mamario en base a inmunohistoquímica se permite una mejor aproximación al pronóstico (3).

El 2012, Yang H et al., en Venezuela, en su estudio transversal con 312 pacientes con tumoraciones mamarias y diagnóstico de carcinoma de la mama ductal e infiltrativo. Llegaron a la conclusión que el índice de proliferación (ki 67) permite establecer en el subtipo molecular la categoría de buen o mal pronóstico, con valores límite de 14,5 % para los luminal tipo A y 25% para los tipo B, HER2 y negativo en los tres marcadores (4).

El 2013, Ornelas J et al., en México, en su estudio transversal y analítico, con 884 pacientes participantes de sexo femenino y diagnóstico de cáncer de mama, definieron los perfiles por inmunohistoquímica (luminal A, B, mixto, HER2 y triple negativo). Llegaron a la conclusión que el grado nuclear y por histología es un indicador de pronóstico que vale por sí mismo y que guarda relación con la inmunohistoquímica para el seguimiento del cáncer de mama (5).

El 2014, Sánchez C et al., en Chile, en su estudio transversal, y analítico, con 54 pacientes con cáncer de mama metastásico. Llegaron a la conclusión que los pacientes con metástasis neoplásica en el diagnóstico a menudo eran HER 2 positivos y alta grado histológico. Además, semejante a otros estudios, los tumores con receptor de estrógenos positivos tuvieron mejor supervivencia (6).

El 2014, Pérez G et al., en México, en su estudio de tipo retrospectivo y observacional, en 1380 pacientes diagnosticados con carcinoma mamario que se dividieron por inmunohistoquímica en 4 subcategorías: luminal A, B, triple negativo, HER 2. Llegaron a la conclusión que la categoría con mayor presentación es tipo luminal A, seguido con el luminal B, y ambos son los que presentan pronóstico bueno en comparación con las otras 2 categorías que describieron en su estudio (7).

El 2016, Quevedo k et al., en México, en su estudio retrospectivo, de cohorte histórica, en 182 historias clínicas de pacientes con carcinoma de la mama localmente avanzado con estudios inmunohistoquímicos para estrógeno, progesterona y HER-2/neu positivo, llegaron a la conclusión que la presentación de la expresión de HER-2 en los diagnosticados con neoplasia epitelial maligna de mama localmente avanzado fue aproximadamente del 19%, y además presentaron con elevada frecuencia de recaída hacia el tejido óseo. También se evidenció una mayor frecuencia relativa en recidivas cuando la histología fue de tipo lobular (8).

El 2017, Yuanting X et al., en China, en su estudio transversal y retrospectivo con 796 pacientes con cáncer de mama Luminal B y HER2/neu negativo. Llegaron a la conclusión que el sistema de estadiaje y pronóstico de la octava edición del AJCC, especifica, que el estadio anatómico en el carcinoma mamario Luminal B y

HER2/neu negativo, conducirá a un abordaje más personalizado del tratamiento del cáncer de mama (9).

El 2015, Cerna Y et al., en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de Perú, en su estudio retrospectivo con fichas de notificación en 34 pacientes con carcinoma mamario con HER2/neu positivo. Llegaron a la conclusión que la clasificación del cáncer de mama que toma como base la inmunohistoquímica permite una mejor definición del pronóstico (10).

El 2010, Vallejos C et al., en Perú, en su estudio retrospectivo con 1198 pacientes con carcinoma mamario en los que se evaluó las diferencias en las características clínico-patológicas y la supervivencia general en cuatro subtipos moleculares luminal A, luminal B, similar a células basales y HER /neu. Llegaron a la conclusión que este estudio muestra diferencias significativas entre la distribución de los subtipos moleculares y las características clínico-patológicas. La inmunohistoquímica es útil en el manejo clínico de pacientes con carcinoma mamario (11).

2.2 Bases teóricas

Definición

El carcinoma de afectación mamaria es tipo de neoplasia, morfológicamente heterogénea y maligna, que abarca múltiples entidades con distintas características histológicas, inmunohistoquímicas y genéticas, con manifestaciones clínicas ampliamente descritas, las cuales cursan con reemplazo e invasión de los tejidos adyacentes o metástasis a distancia. El carcinoma mamario genera un gran gasto a los sistemas de salud, además de producir discapacidad o incapacidad en los diversos grados de afectación (12).

Epidemiología y presentación

Esta entidad se detecta, en la mayoría de los casos, en mujeres en edad de reproducción. Puede tener presentación a cualquier edad pero los casos se han reportado desde la pubertad incrementándose progresivamente hasta la edad adulta y menopausia (13).

El carcinoma de la mama es el cáncer que más frecuentemente se presenta en la mujer y es la principal causa de mortalidad (se calcula más de cien mil casos reportados en un año y alrededor de treinta mil muertes en un periodo de tiempo similar); algunas regiones reportan aumento de la incidencia del cancer mamario y disminución de la mortalidad debido a este, principalmente debido a la detección temprana de lesiones de tamaño pequeño (menores a 2 centímetros) por métodos estandarizados como mamografía y biopsias dirigidas, las cuales cuentan con pronósticos muy buenos de supervivencia libre de enfermedad (14).

Factores de riesgo

Los factores asociados a incremento del riesgo de padecer cancer mamario tienen como base una fuerte asociación de fondo genético y un perfil de exposición prolongada a estrógenos (14).

El antecedente en la familia en línea recta de parentesco da un riesgo relativo de tres veces mayor al de la población en general que no tiene este antecedente; es más, si fue de detección a edad temprana o de afectación de ambas mamas, el riesgo de padecerlo aumenta mucho más (14).

La menarquía de inicio a edades tempranas, el no haber tenido hijos o gestaciones, no haber dado lactancia materna, la edad superior a 40 años al primer embarazo o parto, además de, menopausia en edad avanzada, también aumentan el riesgo asociado de padecer carcinoma mamario (14).

Las lesiones benignas de la mama femenina como las mastopatías fibroquísticas de la glándula mamaria e hiperplasias sin atipia celular de los epitelios

glandulares o ductales, tienen un grado de asociación controversial al carcinoma de este órgano (14).

Las exposiciones prolongadas a hormonas estrogénicas y derivados, aumentan el riesgo de padecer esta entidad, especialmente, en largos periodos de tiempo de las terapias de reemplazo hormonal debido a otras patologías ginecológicas (14).

Otro gran grupo de asociación lo conforman las radiaciones ionizantes, que están asociadas a un aumento del riesgo, especialmente si se produce una exposición en periodo embrionario y desarrollo prepuberal de los órganos implicados (14).

Predisposición genética

Se estima que aproximadamente un porcentaje del 15% al 20% de todos los cánceres de mama, tienen un origen en la predisposición genética. Los genes mayormente estudiados en esta predisposición son el BRCA1 y el BRCA2, los cuales se traducen en la codificación de proteínas designadas con mismo nombre. El conjunto de aminoácidos, llamado proteína BCRA1, tiene funciones que incluyen la reparación del ADN, modificaciones remodelativos de la cromatina, el control del ciclo celular, y desempaquetamiento del ADN. Las funciones de la proteína BRCA2, incluyen reparación del ADN, la división celular de las células sexuales humanas y la motilidad celular e intracelular. La mutación y alteración de estas secuencias genéticas, produce proteínas alteradas, con pérdida de las funciones anteriormente mencionadas y compartamiento biológico anómalo, que se relacionan a tumoraciones con un perfil de expresión inmunohistoquímica predominante (15).

Ubicación

El cáncer de tipo epitelial de afectación mamaria tiene ubicación predominante en el cuadrante superior y externo de la glándula (50% de los casos), además,

diversas revisiones y publicaciones originales mencionan, el hecho, que su presentación de lateralidad más habitual es con leve predominio en la mama izquierda (16).

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza en una asociación de examen clínico y se complementa con mamografía, ecografía, biopsia por aguja, biopsia abierta y biopsia por congelación. El examen clínico y físico se dirige a la evaluación de la glándula mamaria, además, la historia de la enfermedad puede revelar datos como secreción mamaria no láctea. Estos parámetros clínicos son orientadores hacia el diagnóstico de carcinoma mamario. La mamografía se emplea como medio preventivo, tamizaje y también complementario al diagnóstico, detecta tumores desde tamaños muy pequeños de 1 a 2 milímetros y calcificaciones con alta sensibilidad y especificidad (17).

La ecografía tiene utilidad en el diagnóstico del carcinoma mamario, para dilucidar las características ecográficas estandarizadas en relación a esta patología, pudiendo ser complemento a mamografías con interpretación incierta en pacientes en edades extremos de la vida o tener valor por sí misma. La biopsia por aguja ha reemplazado a la citología con aspiración por aguja fina, aportando un diagnóstico seguro en los cortes histológicos, en más del 90% de los casos basándose en características histológicas y morfológicas. Este resultado está influido principalmente por la pericia en la realización de la toma de la biopsia, con principal recomendación de ser dirigida por ecografía. La biopsia por congelación en el acto operatorio actualmente se realiza en lesiones mayores a 1 cm, otorga información sobre diagnóstico definitivo en caso de retraso o imposibilidad de biopsia de núcleo por aguja, en donde los exámenes de imágenes son altamente orientativos, también se utiliza para saber el compromiso o no afectación de los márgenes quirúrgicos por la neoplasia (17).

Tipos microscópicos

Actualmente, los tipos histológicos consignados, se basan en la publicación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su cuarta edición sobre la clasificación de los tumores de la mama, la cual clasifica, los tumores epiteliales derivados del epitelio ductolobulillar, en dos grandes grupos de acuerdo a, si presentan o no, invasión histológica; es decir en “in situ” y los “invasivos” la cual se detalla describe a continuación (18).

Tumores epiteliales

Carcinoma in situ: Que comprende y se divide en carcinoma ductal y carcinoma lobulillar in situ

Carcinoma microinvasivo

Carcinomas invasivos

- Invasivo de tipo no especial (NST)
- Lobular invasivo
- Tubular
- Cribiforme
- Mucinoso
- Con características medulares
- Con diferenciación apocrina
- Con células de anillo de sello
- Micropapilar e invasivo
- Metaplásico de tipo no especial
- Papilar
- Tumores mixtos epiteliales-mioepiteliales
- Adenomioepitelioma con carcinoma
- Adenoide quístico
- Tipos poco frecuentes (con características neuroendocrinas, secretor, papilar invasivo, de células acinares, mucoepidermoide, polimorfo, oncocítico, rico en lípidos, de células claras rico en glucógeno, sebáceo)

Los tipos histológicos del carcinoma de mama se han clasificado de acuerdo a sus características morfológicas, los cuales tienen subtipos moleculares, clasificados por inmunohistoquímica, con relevancia patológica, por tener cada uno, un pronóstico y tratamiento distinto. El tipo histológico del carcinoma mamario no es, por sí solo, el único indicador de pronóstico (19).

Inmunohistoquímica del carcinoma mamario

La inmunohistoquímica se basa en la detección de dominios de naturaleza proteínica (en la membrana celular, citosólicos o nucleares) mediante marcadores de coloración evidenciables a la microscopía óptica, después de su procesamiento en instrumental especial (20).

La importancia de la inmunohistoquímica en los distintos tipos de carcinoma mamario radica a distintas maneras, es decir, es un complemento añadido a la interpretación histológica en tinción de hematoxilina y eosina que define un tratamiento específico y tiene relación con un comportamiento biológico característico. A formas generales, ayuda a evidenciar el sitio primario de la neoplasia (carcinoma metastásico y carcinoma primario), origen histológico (neoplasia epitelial y otras neoplasias no epiteliales) y actualmente la expresión de los marcadores para receptor de estrógeno, receptor de progesterona, índice de proliferación celular y el receptor del factor de crecimiento epidérmico ErbB2, son parte de un protocolo de estudio estandarizado para el carcinoma mamario (21).

El receptor de estrógeno (RE) evaluado por inmunohistoquímica hace referencia a la inmunotinción positiva (las células positivas adquieren color dorado o marrón a nivel nuclear con distintas intensidades de expresión estandarizadas en débil, moderado y fuerte) o negativa, para la presencia del receptor, intracitoplasmático y nuclear, de la hormona denominada 17β -estradiol o estrógeno que se une al receptor y lo activa. Esta inmunotinción tiene consensos sobre su interpretación que ha disminuido el error interobservador. La importancia de la expresión de este receptor radica que algunos sistemas de clasificación, cómo la iniciativa de la

clasificación molecular del carcinoma mamario, se traduce en tratamiento, pronóstico y probabilidad de recurrencia (20).

El receptor de progesterona (RP) evaluado por inmunohistoquímica hace referencia a la inmunotinción positiva (las células positivas adquieren color dorado o marrón a nivel nuclear con distintas intensidades de expresión estandarizadas en débil, moderado y fuerte) o negativa, para la presencia del receptor nuclear de la hormona denominada progesterona, que se une al receptor y lo activa. Esta inmunotinción tiene múltiples consensos entre diversas especialidades sobre su interpretación que ha disminuido el error interobservador. La importancia de la expresión del receptor de progesterona radica que algunos sistemas de clasificación, cómo la iniciativa de la clasificación molecular del carcinoma mamario, se traduce en tratamiento, pronóstico y probabilidad de recurrencia (22).

El Índice de proliferación celular también mencionado en la literatura como Ki-67 o MKI67 es una proteína que en humanos está codificada por el gen MKI67 (de ahí su abreviatura) y es necesaria para la proliferación celular. La medición de la expresión positiva es en porcentajes en relación a la totalidad de células neoplasias observadas (las células positivas adquieren color dorado o marrón a nivel nuclear, esta inmunotinción tiene consensos sobre su interpretación que ha disminuido el error interobservador). La importancia de la expresión del índice de proliferación celular (en adelante ki-67) radica que algunos sistemas de clasificación, cómo la iniciativa de la clasificación molecular del carcinoma mamario, se traduce en tratamiento, pronóstico y probabilidad de recurrencia (23).

El receptor del factor de crecimiento epidérmico ErbB2 (HER2), es un receptor de tipo tirosina quinasa en la membrana e intracitosólico codificado por un protooncogén localizado en el brazo grande del cromosoma 17 y se encuentra sobre expresado en algunos carcinomas mamaros. La medición del HER2 y su sobreexpresión en inmunohistoquímica, se realiza mediante la observación de positividad en las células tumorales (las células positivas adquieren un color dorado o marrón en la membrana celular la cual tiene consensos sobre su interpretación que especifica la positividad como un marcaje completo e intenso de la membrana de las células tumorales). La importancia de la expresión positiva del HER2 radica

que algunos sistemas de clasificación, cómo la iniciativa de la clasificación molecular del carcinoma mamario, se traduce en tratamiento con fármacos específicos dirigidos a ésta alteración, además de sumar un mal pronóstico y probabilidad de recurrencia (24).

2.3 Definición de términos básicos

Carcinoma mamario: Neoplasia de la mama que deriva del tejido fundamental de tipo epitelial (25).

Receptor de estrógeno: Proteína intracelular y nuclear que se une a estrógenos y se expresa en algunas células que incluyen las del carcinoma mamario (25).

Receptor de progesterona: Proteína intracelular que se une a la hormona progesterona y se expresa en algunas células que incluyen las del carcinoma mamario (25).

Índice de proliferación celular: Medición porcentual de la expresión de la proteína nuclear necesaria para la proliferación celular y es codificada por el gen MKI67 (25).

Receptor del factor de crecimiento epidérmico ErbB2: Proteína de membrana celular intracitoplasmático de tipo tirosina quinasa con funciones de permitir la actividad mitótica (25).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

El presente trabajo no cuenta con hipótesis por ser de naturaleza descriptiva.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de Medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Perfil inmunohistoquímico	Subtipo de la clasificación del carcinoma mamario establecido por detección de antígenos en cortes histológicos	Cualitativo	Resultado positivo, negativo, alto o bajo (según corresponda) para estudio por inmunohistoquímica de receptores de estrógeno, progesterona, HER 2 y Ki 67	Nominal	Luminal A: Receptor de estrógeno positivo, receptor de progesterona positivo, HER2 negativo, Ki-67 bajo (menor a 14%)	Informe histopatológico de la institución
					Luminal B (HER2 negativo): Receptor de estrógeno positivo, HER2 negativo, y al menos uno de los entre paréntesis a continuación (Ki-67 alto, receptor de progesterona negativo o menor a 20%)	
					Luminal B (HER2 positivo): Receptor de estrógeno positivo, HER2 sobre expresado o amplificado, cualquier valor de Ki-67 y/o del receptor de progesterona	
					Sobre expresión Erb-B2: HER2 sobre expresado o amplificado, receptor de estrógeno negativo, receptor de progesterona negativo	
					Basal-like: Receptor de estrógeno negativo, receptor de progesterona negativo y HER2 negativo	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador es observacional, es decir, no se controla la variable en estudio, solo se contabiliza por categorías y se agrupa datos de las variables en base a las mismas.

Según el alcance es descriptivo porque no busca demostrar una relación causal, obtiene los datos y los expone, sin realizar conjeturas en base a una hipótesis.

Según el número de mediciones de la variable de estudio es transversal, porque mide la variable una vez, no le hace seguimiento en el tiempo.

Según el momento de la recolección de datos es retrospectivo porque, el momento de la recolección, comprende datos que están presentes, en un lugar o fuente, antes de la ejecución de la investigación.

4.2 Diseño muestral

Población universo

La población universo estará constituida por los pacientes atendidos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren a los cuales se les toma biopsia mamaria para diagnóstico anatomopatológico definitivo de neoplasia maligna mamaria durante el año 2016.

Población de estudio

La población de estudio estará constituida por los pacientes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren que durante el 2016 se les toma biopsia mamaria y tienen reporte anatomopatológico confirmatorio para carcinoma mamario, además

de, estudio por inmunohistoquímica para receptor de estrógeno, progesterona, HER 2 y Ki 67.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la población de estudio serán todos los reportes anatomopatológicos de pacientes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren que durante el 2016 se les toma biopsia mamaria y tienen resultado confirmatorio para carcinoma mamario, además de, estudio por inmunohistoquímica para receptor de estrógeno, progesterona, HER 2 y Ki 67.

Muestreo o selección de la muestra

La metodología del presente trabajo no requiere de muestreo

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Se incluirán al presente trabajo aquellos reportes anatomopatológicos de pacientes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren que durante el 2016 tienen resultado confirmatorio para carcinoma mamario, además de, estudio por inmunohistoquímica para receptor de estrógeno, progesterona, HER 2 y Ki 67.

Criterios de exclusión

- Se excluirán del presente trabajo aquellos reportes anatomopatológicos incompletos o con resultado confirmatorio para otras patologías neoplásicas y no neoplásicas.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se recolectarán los datos mediante la verificación y registro de los reportes anatomopatológicos de todos los pacientes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren que mediante biopsia o mastectomía mamaria, durante el 2016, tienen resultado positivo o confirmatorio para carcinoma mamario. La variable de “perfil inmunohistoquímico”, el género y la edad se registrarán directamente, sin instrumento de recolección, a una base de datos base de datos de Microsoft Office Excel, asignándoseles valores alfanuméricos para su procesamiento.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Los datos necesarios de la variable se obtendrán mediante la impresión y consignación directa de los reportes anatomopatológicos de biopsia o mastectomía mamaria del hospital nacional Alberto Sabogal Sologuren, que durante el 2016, tengan resultado positivo o confirmatorio para carcinoma mamario y cuenten con estudio de inmunohistoquímica.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

El análisis descriptivo del perfil inmunohistoquímico se realizará mediante el cálculo de frecuencias en porcentaje y valores absolutos, además de su comportamiento, en base al cálculo anterior, en relación al grupo étnico, sexo y subtipo en la clasificación molecular.

Para su análisis, los datos se colocarán en un documento de datos del programa ofimático “Microsoft Office Excel” en su versión actual al desarrollo del presente proyecto, otorgando valores alfanuméricos para su análisis.

4.5 Aspectos éticos

No se han reportado problemas éticos en el presente trabajo.

CRONOGRAMA

PASOS	2019						
	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
Redacción final del proyecto de investigación	X						
Aprobación del proyecto de investigación	X						
Recolección de datos		X					
Procesamiento y análisis de datos			X				
Elaboración del informe				X	X		
Correcciones del trabajo de investigación						X	
Aprobación del trabajo de investigación							X

PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

Concepto	Monto estimado (en nuevos soles)
Material de escritorio y oficina	400.00
Adquisición de software	500.00
Internet y recursos de red	800.00
Impresiones y papelería	500.00
Traslados	1500.00
TOTAL	3700.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009 May;101(10):736-750. Available from, DOI: 10.1093/jnci/djp082
2. Parker, J. S., Mullins, M., Cheang, M. C. U., Leung, S., Voduc, D., Vickery, T. Bernard, P. S. (2009). Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 27(8), 1160–1167. <http://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.1370>
3. Arrechea Irigoyen M.A., Vicente García F., Córdoba Iturriagagoitia A., Ibáñez Beroiz B., Santamaría Martínez M., Guillén Grima F.. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *Anales Sis San Navarra [Internet]*. 2011 Ago [citado 2017 Oct 13] ; 34(2): 219-233. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272011000200008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272011000200008>.
4. Chien Yang H., Luis López, A. Lizardo, G. Hernández, F. Saldivia, A. Fernández, I. Silva, D. H., A. Reigosa. Expresión De Ki-67 Como Factor Pronóstico En Las Clases Moleculares De Carcinoma De Mama. 2012;24(2):107-124
5. Ornelas JM, Pérez LMA. Clasificación molecular del cáncer de mama: Relación con las características Vol. 28, Nº 1, marzo 2016 50 Conocimiento sobre cáncer de mamas clínico-patológicas y el grado histológico en mujeres del noroeste de México. *Cir Cir*. 2013;81(6):496- 507
6. Sánchez R César, Acevedo C Francisco, Petric G Militza, Galindo A Héctor, Domínguez C Francisco, León R Augusto et al . Cáncer de mama metastásico: Caracterización de una cohorte según subtipos. *Rev. méd. Chile [Internet]*. 2014 Abr [citado 2017 Oct 13];142(4): 428-435. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000400003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000400003>.
7. Gabriel Pérez-Rodríguez, Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social, In Cirugía y Cirujanos, Volume 83, Issue 3, 2015, Pages 193-198, ISSN 0009-7411, <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.003>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741115000614>)

8. Karla Malinalli Quevedo Gutiérrez, Ana María Landa Fernández, Víctor García Barrera, HER-2/neu en cáncer de mama localmente avanzado, In Gaceta Mexicana de Oncología, Volume 15, Issue 3, 2016, Pages 108-115, ISSN 1665-9201, <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.002>.
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920116300256>)
9. Xiao, Yuanting & Zhang, Sheng & Hou, Guofang & Zhang, Xiaobei & Hao, Xiaomeng & Zhang, Jin. (2013). Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of diabetic women with luminal subtype breast cancer. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 35. . 10.1007/s13277-013-1270-5.
10. Y. Aparicio C .Perfil epidemiológico de cáncer de mama her-2 positivo en pacientes atendidos en el hospital nacional hipólito unanue entre junio del 2012 a junio del 2015” tesis para optar el título profesional de médico cirujano. <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/492>
11. Vallejos, Carlos S. Clasificación del cáncer de mama según los marcadores de inmunohistoquímica: subtipos y asociación con variables clínico-patológicas en una base de datos hospitalaria peruana y col. *Clinical Breast Cancer*, volumen 10, número 4, 299.
12. Cotran R, Humar V, Collins T. Breast carcino-ma. In: Robbins Pathologic bases of disease.6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999.p. 1150-1159
13. Ramírez G, Patiño J, Castro C, et al.(eds.).Cancer de seno. En: Guías de práctica clínica en enfermedades neoplásicas. 2ª ed. Bogotá:Instituto Nacional de Cancerología; 2001. p.79-112.
14. Ellis IO, Pinder SE, Lee AH, Elston CW.Tumor of the breast. In: Fletcher CD (ed.).Diagnostic histopathology of tumor. 2nd ed.London: Churchill Livingstone; 2000. p. 870-927.
15. Rosen P, Oberman H. Tumors of the mammary gland. Atlas of tumor pathology. 3rd Series,Fascicle 7. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.

16. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. In: Sommers S, Rosen P (eds.). Pathology Annual Vol. 15. Norwalk: Appleton-Century-Crofts; 1980. p. 240-249.
17. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1,409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer 1957; 11:360-369.
18. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991; 19: 403-410.
19. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Bramey RW, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histologic type. Relationship with survival in a large study with long term follow-up. Histopathology 1992; 20: 479-489.
20. Warnberg F, Nordgren H, Bergkvist L, Holmberg L. Tumor markers in breast carcinoma correlate with grade rather than with invasiveness. Br J Cancer 2001; 85: 869-874.
21. Snead DR, Bell JA, Dixon AR, Nicholson RI, Elston CW, et al. Methodology of immuno-histological detection of oestrogen receptor: a comparison with frozen section methodology. Histopathology 1993; 23: 233-238.
22. World Health Organization. Histological typing of breast tumours. 2nd ed. International Histological Classification of Tumours N° 2. Geneva: World Health Organization; 1981. p.19.
23. Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histologic grading of breast carcinoma. A reproducibility study. Cancer 1994; 73: 2765-2770.
24. Frierson HF, Wolber RA, Berean KW, et al. Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the bloom and Richardson histologic grading system for infiltrating ductal carcinoma. Am J Clin Pathol 1995; 103: 195-199.
25. Bilous M. Assessment of histological grade. In: The Pathology of Breast Cancer. A Guide for pathologists, surgeons and radiologists. Recommendations of the Australian Cancer Network Party. Sidney: Stone Press Publications; 1997

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Perfil inmunohistoquímico del carcinoma mamario hospital nacional Alberto Sabogal Sologuren 2016</p>	<p>¿Cuál es el perfil inmunohistoquímico del carcinoma mamario en el hospital Sabogal 2017?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Describir el perfil inmunohistoquímico del carcinoma mamario en el hospital Sabogal 2017.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Identificar la incidencia de los principales genes determinados por inmunohistoquímica del carcinoma mamario en el hospital Sabogal 2017.</p> <p>Analizar la distribución por subtipos de la clasificación molecular del carcinoma mamario en el hospital Sabogal 2017.</p> <p>Establecer la distribución del perfil inmunohistoquímico del carcinoma mamario por grupo etáreo en el hospital Sabogal 2017.</p>	<p>Cuantitativo, observacional, descriptivo, transversal retrospectivo.</p>	<p>Población de estudio</p> <p>La población de estudio estará constituida por los pacientes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren que durante el 2016 se les toma biopsia mamaria y tienen reporte anatomopatológico Sologuren, que confirmatorio para carcinoma mamario, además de, estudio por inmunohistoquímica para receptor de estrógeno, progesterona, HER2 y Ki 67.</p> <p>Procesamiento y análisis de datos</p> <p>El análisis descriptivo del perfil inmunohistoquímico se realizará mediante el cálculo de frecuencias en porcentaje y valores absolutos, además de su comportamiento, en base al cálculo anterior, en relación al grupo etáreo, sexo y subtipo en la clasificación molecular.</p>	<p>Los datos necesarios de la variable se obtendrán mediante impresión y consignación directa de los reportes anatomopatológicos de biopsia o mastectomía del hospital nacional Alberto Sabogal Sologuren, que durante el 2016, tengan resultado positivo o confirmatorio para carcinoma mamario y cuenten con estudio de inmunohistoquímica.</p>