



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CÁNCER DE MAMA SEGÚN INMUNOHISTOQUÍMICA CON
RELACIÓN AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA GLOBAL
HOSPITAL MARIA AUXILIADORA 2013-2016**

**PRESENTADA POR
BIANCA MARILYN CUBA CISNEROS**

**ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
MÉDICA**

**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**

**CÁNCER DE MAMA SEGÚN INMUNOHISTOQUÍMICA CON
RELACIÓN AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA GLOBAL
HOSPITAL MARIA AUXILIADORA 2013-2016**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTADO POR
BIANCA MARILYN CUBA CISNEROS**

**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	2
1.3 Objetivos de la investigación	2
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y Factibilidad	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	4
2.2 Bases teóricas	7
2.3 Definición de términos	24
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	25
3.2 Variables y su operacionalización	25
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	25
4.2 Diseño muestral	25
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos	26
4.5 Aspectos éticos	26
CRONOGRAMA	28
PRESUPUESTO	29
FUENTES DE INFORMACIÓN	30
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El cáncer en todo el mundo representa un problema de salud. Se estima que habrá 18.1 millones de casos nuevos de cáncer y 9.6 millones de muertes por cáncer en 2018. Al alrededor de 2.1 millones de casos de cáncer de seno son diagnosticados, representa 1 de cada 4 casos de cáncer de mama. La tasa de incidencia ha incrementado en un 20%, con 1.67 millones de nuevos casos identificados en el 2018 (1).

La incidencia de cáncer de mama son mayores en Australia, Nueva Zelanda, el norte de Europa (Reino Unido, Suecia, Finlandia y Dinamarca), Europa occidental (Bélgica), los Países Bajos y Francia, el sur de Europa (Italia), y América del Norte (1).

En América latina; la mortalidad de cáncer de mama, es mayor y está aumentando. En Perú, México, Colombia y Brasil, el diagnóstico y la muerte a edades más tempranas priva a la sociedad de numerosos años productivos. Aproximadamente del 30% al 40% de los diagnósticos son enfermedad metastásica. La incidencia en Perú, México, Panamá, Ecuador y Colombia es más baja y en Uruguay, Argentina y Chile es más alta. La tasa de mortalidad en Ecuador, México, Perú, Colombia son similares alrededor de 10 por 100 000, seguidas de Chile y Panamá alrededor 11 por 100 000, Costa Rica y Brasil 12 por 100 000, Venezuela 13 por 100 (2).

El cáncer de mama establece un grupo heterogéneo de tumores con comportamiento biológico variable. El estudio molecular a través de la expresión de diversos genes permite comprender el comportamiento biológico tumoral; determinar el tratamiento (2).

El análisis de los perfiles moleculares; clasifica al cancer de mama. En países en desarrollo, en la mayor parte de los hospitales su empleo está limitado, por ser métodos caros y complejos de utilizar en material con parafina. Por este motivo, en la experiencia clínica, se utiliza técnicas de inmunohistoquímica (IHQ).

Los marcadores de inmunohistoquímica permiten clasificar el cáncer de mama en subtipos que son biológicamente diferentes, a través del receptor de estrógeno (RE) y progesterona (RP); receptor de factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2) y ki67; que son marcadores de proliferación celular y factor involucrado en la angiogénesis y la apoptosis celular; factores pronósticos y predictivos (3).

Es primordial la determinación de las características biológicas en nuestros pacientes; ya que, permite estimar el tratamiento personalizado en el Hospital María Auxiliadora.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los subtipos de cáncer de mama más frecuentes según Inmunohistoquímica, con relación al tratamiento y supervivencia global en el Hospital María Auxiliadora 2013 a 2016?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar los subtipos de cáncer de mama según Inmunohistoquímica con relación al tratamiento y supervivencia global en el Hospital María Auxiliadora 2013 a 2016.

Objetivos específicos

Determinar la supervivencia de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama según la clasificación inmunohistomica; Hospital María Auxiliadora.

Conocer los clasificación molecular del cáncer de mama más frecuentes; Hospital María Auxiliadora.

1.4 Justificación

Este estudio es importante, ya que, pretende dar a conocer los subtipos moleculares más frecuentes en cáncer de mama, así determinar el tratamiento específico para cada paciente y analizar la relación con la sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global; dato importante que sustenta la investigación.

La principal repercusión de este estudio es ser un aporte metodológico para la institución desde el punto de vista teórico; quedando como precursor para futuras investigaciones motivadas a dar a conocer la clasificación histopatológica; basado en la caracterización inmunohistoquímica en cáncer de mama para la evaluación del estado del receptor hormonal, la sobreexpresión o gen HER2 y el índice de proliferación celular y para la elección del tratamiento más específico.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Se considera viable, ya que, la institución donde se realizará el siguiente proyecto de caracterización biológica del cáncer de mama, ha autorizado la ejecución del estudio. Se cuenta con personal especializado y capacitado en las áreas de oncología y patología, así mismo con los recursos físicos indispensables.

El estudio es factible, puesto que se cuenta tanto con los recursos económicos y humanos que garanticen el desarrollo de la investigación de manera óptima.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Medina G et al., en 2012, realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar las características clínicas y pronósticas de cáncer de mama, por subtipos moleculares mediante inmunohistoquímica, fue un estudio retrospectivo en 280 pacientes con cáncer de mama unilateral operados, se clasificó en 4 subtipos y determinó la influencia con el tipo histológico y la supervivencia global. Entre sus hallazgos se obtuvieron que los subtipos; luminal A 106 (37.5%), luminal B 88 (31.4%), HER2 46 (16.4%), triple negativo 41(14.6%). Llegaron a la conclusión que los carcinomas de tipo luminal fueron más frecuentes, bien diferenciados, ganglios negativos; tumores HER2 y triple negativo mayor proporción de tumores pobremente diferenciados, compromiso ganglionar y menor supervivencia global (4).

Mendoza G et al., en 2015, desarrollaron un estudio cuyo objetivo fue determinar el perfil del cáncer de mama según la inmunohistoquímica; fue un estudio descriptivo, retrospectivo que incluyó 65 mujeres con cáncer de mama y evaluaron la clasificación por inmunohistoquímica; según los receptores hormonales, Herceptin y Ki67%. Entre sus hallazgos determinaron que el 50.8% expresaron RE, el 44.6% expresaron RP y el 23.1% expresaron Herceptin. Llegaron a las conclusiones que la caracterización biológica por inmunohistoquímica de las pacientes con cáncer de mama fue; > 50% R.E. positivos, sensibles hormonas; un quinto de casos expresan Herceptin, sensibles a anticuerpo monoclonal y un tercio fue triple negativo, con mal pronóstico (5).

Ornelas J et al., en 2013, analizaron la clasificación por inmunohistoquímica en tumores malignos de mama; fue un estudio transversal, realizado en 884 pacientes y se definieron cinco perfiles de expresión por inmunohistoquímica. Llegaron a la conclusión que la clasificación es un factor pronóstico y se relaciona con marcadores para el seguimiento (6).

Arrechea MA et al., en 2011, clasificaron el cáncer de mama en subtipos moleculares por medio de inmunohistoquímica y analizaron las características

clínicas, recaída y patrones de supervivencia, fue un estudio retrospectivo, realizado en 272 pacientes con cáncer de mama operado. Llegaron a la conclusión que la inmunohistoquímica permite una mejor definición pronóstica, así como los tipos basal y HER2 positivos presentan peor sobrevida global y menor tiempo de recaída, y el tipo luminal manifiesta características de mejor pronóstico (7).

Zepeda J et al., en 2015, analizaron la prevalencia de los subtipos de cáncer de mama y su asociación con las características clínicas e histológicas del tumor, fue un estudio observacional, retrospectivo, transversal, analítico, realizado en 1380 pacientes con cáncer de mama. Entre sus hallazgos los subtipos fueron; luminal A (65%), triple negativo (14%), luminal B (12%), HER2 (9%), las características más frecuentes; según el rango de edad de 50 a 59 años, menopausia tardía, ganglios metastásis, mastectomía. Llegaron a las conclusiones que el subtipo más frecuente fue el luminal A, seguido del luminal B con mejores pronósticos en comparación de subtipo triple negativo y HER2 (8).

Yanyuan Wu et al., en 2013, determinaron la prevalencia del cáncer de mama triple negativo y sus factores de riesgo entre las mujeres hispanas, fue un estudio retrospectivo, se identificó a 2074 mujeres hispanas con cáncer de mama. Entre los hallazgos, la prevalencia global de cáncer de mama triple negativo fue del 23.1%, tuvieron mayor riesgo de recurrencia loco regional, menor supervivencia sin enfermedad, menor tasa específica de cáncer. Llegaron a la conclusión que la edad promedio del diagnóstico en una mujer hispana fue 11 años menos que la edad reportada en los Estados Unidos. Se asoció con mayor riesgo de recurrencia y menor sobrevida libre de progresión y sobrevida global (9).

Ramirez N et al., en 2018, describieron las diferencias clinicopatológicas de los tipos por inmunohistoquímica en pacientes con tumores de mama localmente avanzado, asociado con la supervivencia, fue un estudio retrospectivo longitudinal, fueron incluidas 126 pacientes, cáncer de mama E.C III y carcinoma inflamatorio; se realizó tinción de IHQ del (R.E), (RP), (HER2) en Entre los hallazgos, los tumores luminal A y triple negativo, fueron más frecuentes, con mejor SLE a cinco años. Los tumores luminal B/ HER2 negativo fueron más agresivos con SLE más corta. Llegaron a la

conclusión que la clasificación por IHQ es accesible, simplificada y establece diferencias patológicas de tratamiento y pronóstico en los diferentes subtipos (10).

Bonilla O et al., en 2011, clasificaron los carcinomas de mama según su tipo histológico y subtipos intrínsecos, fue un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo que incluyeron 114 pacientes con cáncer de mama. En el tumor se evaluó RE, RP, HER2, Ki67 y clasifico en cuatro tipos moleculares: luminal A y B, Triple negativo, HER2. Entre los hallazgos se evidencio que tipo Luminal A (38.4%), luminal B (32.4%) fueron frecuentes. Llegaron a la conclusión que los subtipos luminal A y B son tumores bien diferenciados y bajo índice de proliferación celular, los subtipos triple negativo y HER2 son tumores pobremente diferenciado, expresan alto índice de proliferación (11).

Contreras L et al., en 2012, evaluaron la variabilidad de la determinación del estado del HER2 por técnica inmunohistoquímica, fue un estudio retrospectivo, se analizaron 221 biopsias con cáncer de mama invasivo y se determinó el estado HER2 por hibridación in situ fluorescente (FISH). Entre los hallazgos se evidencio que la evaluación del estado de HER2 es variable en los diversos laboratorios; llega al 19.7% al realizar el estudio con técnica de inmunohistoquímica y el 26.6% comparado con FISH (12).

Larrera R et. al., en 2010, determinaron los tipos del cáncer de mama según inmunohistoquímica; fue un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal, evaluaron a 75 mujeres menores de 50 años con cáncer de mama. Entre los hallazgos se evidencio que la incidencia entre los 41-49 años (62.7%). Llegaron a la conclusión que la supervivencia libre de progresión estuvo relacionada con la edad y con la clasificación clínica. Pacientes de 40 años y estadios tempranos presentaron una menor supervivencia (13).

Ossa A et al., en 2014, describieron los tipos por inmunohistoquímica y la relación con la supervivencia, fue un estudio retrospectivo en 2200 mujeres con cáncer de mama, operadas. Llegaron a las conclusiones que los tumores receptores positivos

presenta supervivencia mayor y los tumores triple negativo presenta baja tasa de supervivencia (14).

Montes S et al., en 2013, describieron las características histológicas e inmunohistoquímicas de los tumores de mama, fue un estudio retrospectivo con 137 mujeres con cáncer de mama; se clasificaron en cuatro según IQH; Luminal A (ER+y /PgR+, HER2,Ki67<14%), Luminal B (ER +y/o PgR+, HER2, Ki67> 14%) o (ER+ y/o PgR+, HER2+, Ki67 >14%), Triple negativo (ER-, PgR-, HER2-) y el HER2 (ER-, PgR-, HER2+). Entre los hallazgos se observó; luminal A 16 (11.7%), Luminal B 39 (28.5%), Triple negativo 29 (21.2%) y HER2+ 15 (10.9%). Llegaron a la conclusión y se observó asociaciones entre los subtipos y características clinicopatológicas ampliamente (15).

2.2 Bases teóricas

Definición

Constituye una proliferación anormal maligna de células neoplásicas en el tejido mamario, que ha penetrado a través de la pared del conducto hacia el estroma. Se clasifica como ductales y lobulares en función del sitio donde se originó el tumor, en presencia o ausencia de DCIS (16).

Fisiopatología

La etiopatogenia del cáncer de mama se origina a través de un conjunto de alteraciones moleculares a nivel celular, que pueden ser adquiridas y/o congénitas. Las características distintivas del cáncer demostradas por Hanahan y Weinberg en el 2011; son las capacidades biológicas adquiridas durante el desarrollo de la célula neoplásica; que incluyen; mantener la señalización proliferativa, permitir la inmortalidad replicativa; evadir los supresores de crecimiento, inducir la angiogénesis; resistir la muerte celular y activar la invasión y la metástasis. Y dos habilidades asociadas; la inestabilidad del genoma y el proceso de inflamación; fomenta múltiples funciones en relación a la proliferación (17).

Aspectos epidemiológicos importantes

El cáncer en todo el mundo representa un problema de salud. Se estima que habrá 18.1 millones de casos nuevos de cáncer y 9.6 millones de muertes por cáncer en 2018. Al alrededor de 2.1 millones de casos de cáncer de seno son diagnosticados, representa 1 de cada 4 casos de cáncer de mama. La tasa de incidencia ha incrementado en un 20%, con 1.67 millones de nuevos casos identificados en el 2018. La mortalidad en países en desarrollo fue de 324 000 muertes en el 2012 y en países desarrollados la mortalidad es 198 000 (1).

La prevalencia y mortalidad según las previsiones de la OMS llegara hasta 2.5 millones de nuevos casos y hasta 800 000 muertes por cáncer de mama.

Etiología

Constituye una neoplasia de etiología multifactorial.

Edad y género: El riesgo de tener tumor de mama aumenta en las mujeres mayores de 40 años (18).

Exposición de hormonas exógenas

Terapia de remplazo hormonal (TRH): La duración y el tiempo están asociados. El uso combinado de TRH a largo plazo más de 5 años se ha asociado con el mayor riesgo (18).

Menarquía precoz y menopausia tardía: Existe mayor exposición a estrógenos que está relacionado con el desarrollo de cáncer de mama (18).

Nuliparidad: Tienen un incremento de riesgo en un tercio de desarrollar cáncer de mama (18).

Primer embarazo tardío: Mujeres que tuvieron hijos después de los 35 años, presentan 2 a 5 veces más riesgo (18).

Lactancia: Estudios sugieren que disminuye el riesgo, especialmente si se prolonga durante 18 meses a 24 meses (18).

Factores de riesgo asociados a los estilos de vida

Consumo de alcohol: Incrementar el 7% riesgo de cáncer de mama, por cada 10 gr de alcohol consumidos diariamente. El consumo de alcohol se asocia al cáncer de mama receptor de estrógenos RE (+) (18).

Obesidad: Mujeres postmenopáusicas tienen riesgo elevado de cáncer de mama con el aumento de peso, el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cadera. Esto se sustenta en el tejido periférico subcutáneo, constituye una fuente de estrógeno, que incrementaría el riesgo de desarrollar cáncer de mama (18).

Actividad física: Los ejercicios físicos reducen el riesgo y depende de la dosis, con una actividad moderada le confiere una disminución del 2% de riesgo y una actividad vigorosa, una disminución de riesgo del 5% (18).

Factores de riesgo ambientales

Radiación: Probabilidad mayor de padecer cáncer de mama en las personas que recibieron radioterapia a nivel torácico previamente.

Factores hereditarios

Historia familiar de cáncer de mama: Familiares de primer grado de consanguineidad; influye la edad del diagnóstico de cáncer de mama del familiar. Existe tres veces más riesgo; cuando el diagnóstico al familiar es antes de los 30 años y solo aumenta 1.5 veces si el pariente se diagnostica después de los 60 años (19).

Predisposición genética: Solo el 5 a 10% de los cánceres de mama están relacionados con genes de alta penetrancia y presentan un patrón de herencia autosómica dominante. Las mujeres con mutaciones BRCA 1 y BRCA 2 presentan mayor riesgo; a lo largo de la vida oscila entre 65% y 81% para portadores de mutaciones BRCA1 y entre 45% y 85% para portadores de mutaciones BRCA2 (19).

Cuadro clínico

Signos y síntomas

Enfermedad temprana al inicio el cáncer de mama suele ser asintomático y presentarse como un nódulo mamario indoloro como primera manifestación descubierta por exploración física o mamografía de control (20).

Enfermedad localmente avanzada: Se evidencia un tumor de crecimiento progresivo a nivel mamario y/o axilar, de consistencia dura, superficie irregular, aumento del volumen de la mama, engrosamiento difuso indefinido, piel de naranja, cambios inflamatorios, retracción cutánea y/o del pezón, puede existir telorrea que puede ser hemática, unilateral y espontánea, retracción de los pezones, enrojecimiento, descamación engrosamiento de la piel de la mama o del pezón (20).

Diagnóstico

Autoexploración de mamas

Constituye un examen de bajo costo, de bajo riesgo y autoejecutado que, de acuerdo con la evidencia de la literatura, mejora las perspectivas de supervivencia de las mujeres y disminuye la mortalidad (20).

Historia clínica y examen físico

Realizar la anamnesis y examen clínico que incluye la palpación bimanual de las mamas, de los ganglios linfáticos regionales, evaluación por aparatos en busca de sospecha de metástasis (20).

Biopsia

Es un procedimiento que permite extraer una pequeña muestra de tejido mamario para estudio histológico (21).

Biopsia por aspiración con aguja fina: Este es el menos invasivo. El procedimiento consiste en la aspiración con aguja fina de una muestra de células o liquido de la lesión; que constituye una biopsia guiada por ecografía o biopsia estereotáctica con aguja cuando se usa una mamografía (21).

Biopsia con aguja gruesa: El procedimiento consiste en extraer con aguja gruesa varias muestras de tejido con forma de cilindro del área sospechosa (21).

Biopsia de mama mínimamente invasiva: Utiliza una sonda especial que solo debe insertarse una vez; guiado por una mamografía (biopsia estereotáctica guiada) o una ecografía. Un dispositivo de corte giratorio extrae una porción de tejido y luego la transporta a través de la sonda a un área de recolección (21).

Biopsia incisional: Constituye una cirugía regular, el cirujano usa un bisturí para cortar la piel y extraer una porción del tejido para examinarlo (21).

Biopsia por escisión: Constituye la forma más compleja de biopsia, permite extirpar toda el área de tejido sospechoso de la mama; así como extirpar un pequeño borde de tejido normal; es decir el margen. La biopsia por escisión es la forma más infalible de establecer un diagnóstico definitivo sin obtener un resultado falso negativo (21).

La clasificación histológica de tumores de mama según la OMS

Desde el punto de vista histológico, los cánceres infiltrantes de mama se clasifican según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud 4ª Edición; en diversos grupos; cada uno de ellos representa particularidades de presentación clínica y pronóstica (22).

El carcinoma invasivo de ningún tipo especial (NST); antes denominado carcinoma ductal infiltrante no específico (CDI/NOS); constituye el tipo histológico más frecuente, representando el 75% de todos los tipos tumorales de mama (22).

Clasificación según el grado histológico

La clasificación según el tipo histológico fue modificada por Nottingham (Elston- Ellis), representa el sistema de clasificación recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC), Unión Europea (UE), Royal College of Pathologists. (23)

Tabla 1. Características morfológicas para determinar el grado histológico según Nothinhan

Características morfológicas	Definición/ Estudio	Clasificación	Puntaje
1. El grado de formación de túbulos o diferenciación tubular.	Demuestra la homología con la unidad lobular del conducto de la mama normal.	Formación de túbulos constituye > 75% del tumor.	1
		Formación de túbulos constituye el 10- 75% del tumor	2
		Formación de túbulos constituye < 10% del tumor.	3
2. Pleomorfismo nuclear	Determina el tamaño celular y el grado nuclear del tumor.	Pequeñas células uniformes regulares.	1
		Tamaño y variación nuclear moderada.	2
		Variación nuclear marcada.	3
3. Recuento mitótico	Determina el índice de proliferación celular conteo mitótico.	Tasa mitótica baja (0-9 mitosis/ 10hpf)	1
		Tasa mitótica moderada (10-19 mitosis/10hpf)	2
		Tasa mitótica alta (>20 mitosis/10 hpf)	3

Fuente: Value of the Nottingham Histological Grading Parameters and Nottingham Prognostic Index in Canine Mammary Carcinoma; Anticancer 2012

La puntuación total se asigna a un grado

Grado I: Bien diferenciado. Se asigna para un puntaje total de 3 a 5

Grado II: Moderadamente diferenciado. Se asigna un puntaje de 6 a 7.

Grado III: Pobremente diferenciado. Se asigna un puntaje de 8 a 9.

Clasificación según tipos moleculares

Según; Conferencia Internacional sobre el Cáncer de Mama de St. Gallen, celebrada en Viena, Austria, se definieron cinco subtipos de cáncer de mama; según inmunohistoquímica; dependiendo de la presencia de receptores en la superficie celular de los tumores; receptores hormonales, la sobreexpresión del Her2 y los valores de medición de Ki67 (24).

Fenotipos moleculares de cáncer de mama

Luminal A: Constituye el más frecuente, representa el 50 a 70% de pacientes con cáncer de mama. Presentan receptor hormonal positivo, bajo índice de proliferación < 20%, buena diferenciación y menor riesgo de recidiva local y recaída por lo tanto (25).

Luminal B: Constituye el 10 a 20% de los pacientes con cáncer de mama.

Luminal B like/her2 negativo: Presenta receptor de estrógenos positivos (RE >1%), no expresa HER2; receptor de progesterona (RP negativo o <20%) e índice de proliferación celular > 20%, son más agresivos que los tumores luminal A (25).

Luminal B like/her2 positivo: Presenta receptor de estrógenos positivos, sobreexpresión o amplificación del HER2, índice de proliferación celular > 20%, independientemente de la expresión del receptor de progesterona. Este subgrupo tumoral muestra peor pronóstico, con alto riesgo de recidiva (25).

HER2 sobreexpresado: Constituye el 15 a 25% de los pacientes. Está caracterizado por la sobreexpresión o amplificación del HER 2, un alto índice de proliferación. Actualmente con la introducción de la terapia específica antiHER2, que constituye el trastuzumab, se ha evidenciado un aumento en la tasa de remisión y mejora en el pronóstico de estos pacientes (25).

Triple negativo: Constituye el 10 a 20% de los pacientes. Se caracteriza por la no expresión de receptor hormonal, HER 2 negativo. Constituyen tumores más grandes, con escasa diferenciación celular, alto índice de proliferación y necrosis tumoral. Se evidencia metástasis en órganos viscerales, pulmones y sistema nervioso central. Este subtipo molecular presenta el peor pronóstico, es frecuente la recaída en los primeros tres años (25).

Tabla 2. Clasificación molecular de cáncer de mama

Sub tipo molecular	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus valores		Medio de verificación
Luminal A	Más frecuente, representa el 50 a 70%	Cualitativo	Receptor de Estrógeno Receptor Progesterona HER 2 Ki67: < 20%	Ordinal	RE	+	Historia clínica
					RP	+	
					HER 2	+/-	
					Ki67:	<20%	
Luminal B	Constituye el 10 a 20%	Cualitativo	Receptor de Estrógeno Receptor Progesterona HER 2 Ki67: > 20%	Ordinal	RE	+	Historia clínica
					RP	+	
					HER 2	-	
					Ki67	>20%	
HER 2	Representa el 15 a 25%	Cualitativo	Receptor de Estrógeno Receptor Progesterona HER 2 Ki67: < 20%	Ordinal	RE	-	Historia clínica
					RP	-	
					HER 2	+	
					Ki67	
TRIPLE NEGATIVO	Constituye el 15 a 20%	Cualitativo	Receptor de Estrógeno Receptor Progesterona HER 2 Ki67: < 20%	Ordinal	RE	-	Historia clínica
					RP	-	
					HER 2	-	
					Ki67	----	

Fuente: Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry

Tabla 3. Sistema de puntuación de Allred (Puntuación de RE / RP)

PUNTAJE PROPORCIONAL	
Ninguna célula es RE.	0
≤1% de las células son RE.	1
1% - 10% de las células son RE.	2
11% –33% de las células son RE.	3
34% –66% de las células son RE.	4
67%- 100% de las células son RE.	5
PUNTAJE DE INTENSIDAD	
Negativo	0
Débil	1
Intermedio	2
Fuerte	3
INTERPREPACIÓN	
Total (puntaje proporcional + puntaje de intensidad).	
0–2 = Negativo	
3–8 = Positivo	

Tabla 4. Puntuación para la expresión del HER2

Expresión del HER2	Tinción/intensidad	Puntaje
Expresión positiva de HER2	Tinción de membrana intensa y uniforme en el 30% de las células tumorales.	3+
Expresión dudosa de HER2	Tinción de membrana completa y débil en >10% de las células tumorales. Se recomienda FISH.	2+
Expresión negativa de HER2	No se identifica tinción o es débil e incompleta.	0 a 1%

Amplificación de HER 2

Determina la amplificación del gen HER2 a través de la hibridación in situ fluorescente (FISH). En caso que resulte dudoso (+2) por inmunohistoquímica en la evaluación de sobreexpresión de HER2, se realizara FISH.4

Tabla 5. Amplificación de HER 2

Amplificación	Relación de FISH	Copias del gen
Amplificación de HER2 positiva	Relación de FISH superior a 2.2	Copia del gen HER2 superior a 6.0;
Amplificación de HER2 equívoca	Relación FISH de 1.8–2	Copia del gen HER2 de 4.0–6.0;
Amplificación de HER2 negativa	Relación de FISH inferior a 1.8	Copia del gen HER2 inferior a 4.0.

Estadaje TNM según AJCC- 8° Edición

El sistema de estadificación tumor, nódulo y metástasis (TNM) para el cáncer de mama constituye una clasificación estandarizada y aceptada a nivel mundial que permite determinar el estadio de la enfermedad. (26)

Tabla 6. Estadaje TNM según AJCC-8° Edición

T Categoría	T Criterio
T1	Tumor de (<20mm) en su diámetro.
T1mi	Tumor de >1mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor de (>1mm - < 5mm) en su diámetro mayor. mayor (redonda, cualquier medida >1.0 -1.9 a 2mm).
T1b	Tumor de (>5mm - < 10mm) en su diámetro mayor
T1c	Tumor de (>10 – 20mm) en su diámetro mayor
T2	Tumor de (<50mm) en su diámetro.
T3	Tumor de (>50mm).
T4	Cualquier tamaño tumoral con extensión directa a la pared torácica y/o piel.
T4a	Extensión a la pared torácica; invasión o adherencia al musculo pectoral en

	ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no califica como T4.
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites macroscópicos ipsilaterales y/o edema, incluido la piel de naranja, que no cumpla con los criterios para carcinoma inflamatorio
T4c	T4 a y T4 b están presentes
T4d	Carcinoma inflamatorio

N Categoría	N Criterio
Cnx	Los ganglios linfáticos regionales nose pueden evaluar
cN0	No hay ganglios linfáticos regionales metástasis (mediante imágenes o examen clínico)
cN1	Metástasis en ganglios linfáticos axilares.ipsilateral móvil a nivel de I, II.
cN2	Metástasis en ganglios axilares ipsilateral a nivel de I, II fijos
cN3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales nivel III con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares nivel I, II.
cN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares

M Categoría	M Criterio
M0	No evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia
cM0 (i+)	No se ha encontrado pruebas clínicas o radiográficas de metástasis a distancia en presencia de células tumorales.
cM1	Metástasis a distancia detectadas por clínica y radiografía
pM1	Metástasis probadas histológicamente en órganos a distancia , o si en nodos regionales, metástasis mayores de 0.2mm.

Exámenes auxiliares

Mamografía bilateral

Representa el método fundamental en la detección de cáncer de mama. Las de mamografías de tamizaje se realizan en todas las mujeres a partir de los 40 años en adelante; las mamografías diagnosticas se realizan cuando hay algún síntoma o signo de lesión, enfermedad mamaria, historia de cáncer de mama en los últimos cinco años (27).

El colegio americano de Radiología (ACR) determino categorías de valoración del BIRADS (breast Imaging Reporting and Data System), estandarizo un método para informar los hallazgos de la mamografía.

Tabla 7. BIRADS (breast Imaging Reporting and Data System)

Categorías de Valoración del BIRADS		
Valoración incompleta	Recomendación	Probabilidad de malignidad
Categoría 0 (BI-RADS 0): Evaluación incompleta, es preciso efectuar otros estudios o comparar las imágenes actuales con mamografías anteriores.	Se necesita una evaluación de imagen adicional.	N/C
Valoración Completa	Recomendación	Probabilidad de malignidad.
Categoría 1 (BI-RADS 1):	Tamizaje mamográfico de rutina	En esencia; la probabilidad es 0%.
Categoría 2 (BI-RADS 2):	Tamizaje mamográfico convencional.	En esencia; la probabilidad es 0%.
Categoría 3 (BI-RADS 3):	Seguimiento a corto plazo (6 meses) o continuación de la vigilancia mamográfica.	Probabilidad de malignidad > 0% pero <2%.
Categoría 4 (BI-RADS 4):	Diagnostico histológico.	Probabilidad de malignidad >2% pero <95%.
Categoría 4 (BI-RADS 4A): Baja presunción de malignidad	Diagnostico histológico.	Probabilidad de malignidad >2% pero <10%.
Categoría 4 (BI-RADS 4B): Presunción moderada de malignidad.	Diagnostico histológico.	Probabilidad de malignidad >10% pero <50%.
Categoría 4 (BI-RADS 4C): Alta presunción de malignidad	Diagnostico histológico.	Probabilidad de malignidad >50% pero <95%.
Categoría 5 (BI-RADS 5): Hallazgo sugerente de malignidad.	Diagnostico histológico.	Probabilidad de malignidad >95%.
Categoría 6 (BI-RADS 6): Diagnostico maligno comprobado mediante biopsia	Resección quirúrgica si es aprobado según las circunstancias clínicas.	N/C

Resonancia magnética nuclear: Constituye un método diagnóstico fundamental. Es una herramienta que puede detectar el cáncer cuando no se ven lesiones en las imágenes convencionales mamográficas, así mismo permite evaluar la respuesta al tratamiento oncológico. Se determinó que puede variar el plan de tratamiento en un 15 a 30 % de los pacientes con cáncer de mama (27).

Ultrasonido: Las indicaciones actuales para la ecografía mamaria incluyen hallazgos palpables (incluida la prueba de imagen inicial de hallazgos palpables en pacientes menores de 30 años, embarazadas o lactantes), anomalías o anomalías sospechosas en mamografía o resonancia magnética, problemas con implantes mamarios, sospecha subyacente masa en el contexto de microcalcificaciones o distorsiones arquitectónicas en la mamografía. (27).

Gammagrafía ósea: Se recomienda principalmente en caso de sospecha clínica y/o en enfermedad localmente avanzada, metástasis ósea

Tratamiento

El manejo del cáncer de mama constituye el tratamiento multimodal que incluye el manejo de la enfermedad local con cirugía, la radioterapia o ambos, y el tratamiento de la enfermedad sistémica con quimioterapia, tratamiento hormonal, tratamiento biológico o una combinación de todos ellos.

Tratamiento quirúrgico en cáncer de mama

Cirugía de conservación de la mama: Consiste en la resección quirúrgica de la tumoración y preservar la mama. Es importante la evaluación histológica de los márgenes de resección (28).

Mastectomía: Consiste en la resección total de la mama; está indicada en pacientes que no son candidatas a cirugía conservadora. En pacientes con tumores de >5 cm, multifocales y aquellos con recurrencia posterior a una cirugía conservadora (28).

Tratamiento en radioterapia en cáncer de mama

La radioterapia a toda la mama reduce el riesgo de recidiva local y ha demostrado tener un efecto benéfico sobre la supervivencia. Se recomienda irradiación a toda la mama, para incluir la mayor parte del tejido mamario una dosis de 46 a 50 Gy en 23 a 25 fracciones o 40 a 42.5 Gy en 15 a 16 fracciones.

Tratamiento sistémico en cáncer de mama

Se considera la terapia adyuvante sistémica, después del tratamiento quirúrgico. El objetivo tiene intención curativa o de prevención de la recurrencia; en enfermedad avanzada es mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia (28).

Carcinoma de mama invasivo temprano:

Tratamiento quirúrgico radical o de conservación seguida de radioterapia (28).

Tratamiento Neoadyuvante

En pacientes con HER2 positivo, tratamiento con bloqueo dual anti HER2 con Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel/Carboplatino (28).

Tratamiento adyuvante en cáncer de mama temprano HER2 positivo

En cáncer de mama HER 2 positivo post cirugía; iniciar quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab (28).

La quimioterapia sistémica en pacientes con HER2 positivo operada; se recomienda Doxorrubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel o Docetaxel/Trastuzumab o Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab (28).

Tratamiento adyuvante en cáncer de mama temprano HER 2 negativo

Tratamiento con quimioterapia sistémica en tumores HER 2 negativo, se recomienda adyuvancia con Doxorrubicina/Ciclofosfamida seguido de Docetaxel o Paclitaxel o Doxorrubicina/Ciclofosfamida o Docetaxel/Ciclofosfamida o Docetaxel/Doxorrubicina/Ciclofosfamida (28).

Tratamiento adyuvante en cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos HER 2 negativo

En pre menopáusicas el tratamiento adyuvante con tamoxifeno o inhibidor de aromatasa por 5 años más supresión ovárica (análogos GnRH o LHRN) o ablación ovárica (quirúrgica) (28).

En posmenopáusicas; el tratamiento con inhibidor de aromatasa por 5 años o hasta completar los 10 años (terapia endocrina extendida); o Tamoxifeno (28).

Tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado (EC IIIB, IIIC y algunos EC IIIA)

En pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y logren respuesta parcial o completa realizar mastectomía radical o cirugía conservadora con disección axilar en el nivel I y II (28).

Cáncer de mama metastásico o recurrente

En caso de enfermedad oligometastásica, se sugiere tratamiento local de las metástasis con cirugía o radiocirugía (28).

Tratamiento en cáncer de mama metastásico o recurrente HER 2 positivo

En no expuestos a Pertuzumab, se recomienda Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel o Pertuzumab/Trastuzumab/Paclitaxel como opciones de tratamiento.

En expuestos a trastuzumab, se recomienda Lapatinib/Capecitabina o T-DM1 (Ado-Trastuzumab emtasine) o Trastuzumab/Capecitabina o Trastuzumab/Palatinol (28).

Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo

Se recomienda el uso de Taxanos (Paclitaxel, Docetaxel o Nab-paclitaxel) o Capecitabina; se sugiere antraciclinas (Doxorrubicina, Doxorrubicina liposomal o Epirubicina) o Gemcitabina o Sales de platino (Carboplatino o Cisplatino) (28).

Tratamiento sistémico metastásico o recurrente con receptores positivos HER2 negativo

En premenopausicas realizar ablación o supresión ovárica más terapia endocrina. En posmenopausicas no expuestas a terapia endocrina, se recomienda inhibidores de aromatasa (Anastrozol, Letrozol o Exemestano); o Palbociclib o Ribociclib y un inhibidor de aromatasa. En pacientes sin enfermedad visceral y no expuestas a terapia endocrina, se recomienda fulvestran (28).

Tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos HER2 positivo

Se sugiere Pertuzumab/Trastuzumab/Inhibidor de aromatasa; o Trastuzumab/Anastrozol; o Laptinib/Letrozol como opciones de tratamiento (28).

2.3 Definición de términos básicos

Nuliparidad: Cuando una mujer no ha tenido hijos.

Radiación: Propagación de energía en forma de ondas electromagnéticas a través del vacío o de un medio material a una parte del cuerpo humano, como forma de tratamiento.

BRCA 1: Es un gen supresor de tumor, evita la proliferación incontrolada

BRCA 2: Es un gen supresor de tumor, evita la proliferación incontrolada

Síntoma y signos

Síntoma: Es la referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico.

Signos: Son las manifestaciones objetivas, clínicamente fiables, y observadas en la exploración médica, es decir, en el examen físico del paciente,

Mamografía: Consiste en una exploración diagnóstica de imagen por rayos x de la glándula mamaria mediante aparatos denominados mamógrafos (en dosis de alrededor de 0,7 mSv).

Inmunohistoquímica: Es un procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de anticuerpos que se unen específicamente a una sustancia que se quiere identificar (antígeno primario). Estos anticuerpos pueden tener unida una enzima o esta puede encontrarse unida a un anticuerpo secundario que reconoce y se une al primario

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIALES

3.1 Formulación de la hipótesis

El siguiente proyecto de investigación por ser un estudio descriptivo no cuenta con hipótesis.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus valores		Medio de verificación
Receptor de Estrógeno	Proteínas intranucleares que son enlazadas con estradiol sérico, efectuando la regulación y diferenciación del epitelio mamario	Cuantitativa Ordinal	Está en la superficie de la célula tumoral, unidad su receptor (RE-alfa); activando procesos y estimulando el crecimiento y división celular.	Ordinal	Índice de Allred= Total (puntaje proporcional (0-5)+ puntaje de intensidad (0-3). 0-2 = Negativo 3-8 = Positivo		Historia clínica
Receptor de progesterona	Receptor esteroide que se une específicamente a la progesterona	Cuantitativa Ordinal	.	Ordinal	Índice de Allred= Total (puntaje proporcional (0-5)+ puntaje de intensidad (0-3). 0-2 = Negativo 3-8 = Positivo		
HER2	Pertenece de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, con actividad tirosin quinasa	Cuantitativa. Ordinal	El receptor del HER2. Produce la autofosforilación de residuos de tirosina en el dominio intracelular y estimula las vías de señalización de proliferación celular incontrolada.	Ordinal	Positiva +3	Tinción de membrana intensa y uniforme en el 30% de las células tumorales	
					Dudosa +2	Tinción de membrana completa y débil en >10% de las células tumorales.	
					Negativa 0-1	No se identifica tinción o es débil e incompleta.	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según el tipo de investigación constituye un estudio descriptivo, transversal, longitudinal; retrospectivo; porque permite estimar la frecuencia y distribución de los pacientes según la clasificación molecular en relación a la supervivencia y pronóstico.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, admitidos en el departamento de oncología médica del Hospital Docente María Auxiliadora.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, admitidos en el departamento de oncología médica del Hospital Docente María Auxiliadora, entre el 2013- 2016.

Tamaño de la población de estudio

Considerándose a la totalidad de los pacientes con templados en la población de estudio.

Muestreo o selección de la muestra

Probabilístico y por conveniencia

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes admitidos en el departamento de Oncología del Hospital María Auxiliadora con Cáncer de mama que cuentan con estudio anatomopatológico e inmunohistoquímica, sin distinción de edad, sexo y raza.

Criterios de exclusión

- Pacientes con registro de historias clínicas, con información incompleta para el estudio.

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Se realizará el estudio con los datos de las historias clínicas y del estudio anatomopatológico y de inmunohistoquímica obtenidos del registro del Hospital María auxiliadora desde el 2013 -2016.

4.4. Procesamiento y análisis de los datos

Se realizará el estudio utilizando las diferentes pruebas estadísticas; Chi Cuadrado, test de Fisher. Los datos del estudio van a ser analizados con el software SPSS 20.

4.5 Aspectos éticos

El estudio de investigación no tiene la probabilidad de atentar contra los derechos de los participantes, el cual será aceptado por el Comité de Ética de hospital y de la Universidad de San Martín de Porres.

CRONOGRAMA

MES 2017	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SETIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
Redacción final del plan de tesis	X											
Aprobación del plan de tesis.		X										
Recolección de datos.			X	X								
Procesamiento y análisis de datos.					X							
Elaboración del informe.						X	X					
Revisión y aprobación de la tesis.								X	X			
Sustentación										X		
Revisión de resultados											X	
Publicación del artículo científico.												X

PRESUPUESTO

Rubro	Detalle	Monto
Asesoría	Metodólogo	500
	Estilo	500
	Estadístico	500
Utilería	Papel	20
	Tinta	50
	Lapiceros	20
	Lápices	10
	Folder	20
	Corrector	20
	Borrador	10
Servicios	Internet	200
	Imprenta	300
	Anillados	100
Mantenimiento	Impresora	50
	PC	50
TOTAL		2350

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, RL, Torre, LA y Jemal, A. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68: 394-424. doi: 10.3322 / caac.21492.
2. Nahila Justo, Nils Wilking, Bengt Jönsson, Silvana Luciani, Eduardo Cazap, A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. 2013. Oncólogo. 2013 mar; 18 (3): 248-256. Publicado en línea el 26 de febrero de 2013. doi: 10.1634 / theoncologist.2012-0373 PMID: PMC3607519.
3. Gustavo Baldassarre, Barbara Belletti, Molecular biology of breast tumors and prognosis. 2016; 5: F1000 Facultad Rev-711. Publicado en línea el 21 de abril de 2016 doi: 10.12688 / f1000research.8158.1. PMID: PMC4841196.
4. Gonzalo Arturo Medina Bueno: Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú, Rev. Perú. med. exp. Salud publica vol.34 no.3 Lima jul./set. 2017.
5. Gonzalo Mendoza del Solar; Anuska Echeagaray; Cesar Caso; Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú; Rev Med Hered. 2015; 26:31-34.
6. José Manuel Ornelas-Aguirre, Laura María de la Asunción Pérez-Michel; Clasificación molecular del cáncer de mama:relación con las características clínico-patológicas y el grado histológico en mujeres del noroeste de México; Cir Cir 2013;81:496-507.
7. Arrechea Irigoyen, M.A. et al. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. Anales Sis San Navarra [online]. 2011, vol.34, n.2, pp.219-233.

8. Ernesto José Zepeda-Castilla, Edgar Recinos-Money, Mario Cuéllar-Hubbe, Carlos Daniel Robles-Vidal, Eduardo Maafs-Molina; Clasificación molecular del cáncer de mama; *Cir Ciruj* 2008;76:87-93.
9. Yanyuan Wu; Juri Kim; Yayha Elshimali; Mariana Sarkissyan and Jadutt V. Vadgama; Activation of Akt1 accelerates carcinogen – induced tumorigenesis in mammary of virgin and post – lacting transgenic mice; *BMC Cancer* 2014
10. Nicolas Ramirez Torres; Rodolfo Rivas Ruiz y Juan Jose Garcia Garcia; Los subtipos moleculares en cáncer de mama avanzado responden diferente a la quimioterapia neoadyuvante: evaluación de la respuesta patológica completa y pronóstico; *Gac Mex Oncol.* 2018;17: 3-14.
11. Oscar Alejandro Bonilla-Sepúlveda, Gustavo Matute-Turízo, Carolina Severiche; Classification of intrinsic subtypes of breast carcinomas analyzed in a pathology center of Medellin in 2011; *Rev CES Med* 2015; 289(1):35-46.
12. Melissa Velilla Contreras, Jackie Shum Tien, Jaime Ávila Cárdenas y Reynaldo Arosemena; Breast Cancer in Men: Review of Two Cases; 2018, Volumen 16.
13. Características Clínico Patológicas del Cáncer de Mama en mujeres menores de cincuenta años, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2009 – 2010. Liliana Larrea Fernández; 2016; *Revista Médica Carrionica.*
14. Supervivencia Global y Libre de Enfermedad según Subtipo Molecular Intrínseco en una cohorte de 2.200 pacientes con Cáncer de Mama. Experiencia de un centro colombiano; Carlos Andres Ossa Gomez; Luis Rodolfo Gomez Wolf; Johana Ascuntar Tello; Hector Ivan Garcia Garcia ; 2015; Volumen 18.
15. Sendy Montes, Jorge guerrero, Jaime Ponce , Richard Dyer; Reporte de un caso de cáncer de mama bilateral sincrónico; 2014; *Revista Carcinomas.*
16. Jaafar Makki; Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance; *Clin Med Insights Pathol.* 2015; 8: 23–31. Published online 2015 Dec 21. doi: 10.4137/CPath.S31563. PMID: PMC4689326.

17. Hallmarks of cancer: the next generation; Hanahan D, Weinberg RA. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
18. Imran Haruna Abdulkareem; Aetio-pathogenesis of breast cancer; *Niger Med J*. 2013 Nov-Dec; 54(6): 371–375. doi: 10.4103/0300-1652.126284.
19. Yi-Sheng Sun, Zhao Zhao, Zhang-Nv Yang, Fang Xu, Hang-Jing Lu, Zhi-Yong Zhu, Wen Shi, Jianmin Jiang, Ping-Ping Yao, and Han-Ping Zhu; Risk Factors and Preventions of Breast Cancer; *Int J Biol Sci*. 2017; 13(11): 1387–1397. Published online 2017 Nov 1. doi: 10.7150/ijbs.21635.
20. John Niederhuber James Armitage James Doroshow Michael Kastan Joel Tepper; *Abeloff's Clinical Oncology*; 26th March 2019.
21. Martin Granados García; Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez; José Hinojosa Gómez; *Tratamiento de Cáncer; Oncología médica, quirúrgica y radioterapia*; 2016 Editorial El Manual Moderno; S.A.
22. Lakhani, S.R., Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J.; *WHO Classification of Tumours of the Breast is the fourth volume of the 4th Edition of the WHO series on histological and genetic typing of human tumour*; 2012.
23. Marta Santos; Carla Correia Gomes; Ricardo Marcos; Andreia Santos; Augusto de Matos; Carlos Lopes; Patrícia Dias Pereira; Value of the Nottingham Histological Grading Parameters and Nottingham Prognostic Index in Canine Mammary Carcinoma; *Anticancer Res* July 2015 35 (7) 4219-4227.
24. G. Curigliano,†, H. J. Burstein, E. P. Winer, M. Gnant³, P. Dubsky; S. Loibl⁵, M. Colleoni, M. M. Regan, M. Piccart-Gebhart, H.-J. Senn⁸ y B. Thuürlimann; De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: Panel Members of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017.
25. Borislav Kondov, Zvonko Milenkovic, Goran Kondov, Gordana Petrushevska, Neli Basheska, Magdalena Bogdanovska-Todorovska, Natasha Tolevska; Ljube Ivkovski; Presentation of the Molecular Subtypes of Breast

Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients;
Open Access Maced J Med Sci. 2018 Jun 20; 6(6): 961–967.

26. Gabriel N; Hortobagly; James L; Connoly, Carl J; D Orsi; Stephen B; Edge; Elizabeth A; Mittendorf; Hope S; Rugo; Lawrence J; Solin; Donald L; Weaver; David J; Winchester and Armando Guilliano; The AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition

27. William Gossman; Rachel Shikhman; Ana L. Keppke; Breast, Imaging, Reporting and Data System (BI RADS); Last Update: July 11, 2019.

ANEXO

1. Matriz de consistencia

TÍTULO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	TIPOS Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCEDIMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
<p>CÁNCER DE MAMA SEGÚN INMUNOHISTOQUÍMICA CON RELACIÓN AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA GLOBAL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2013-2016</p>	<p>¿Cuáles son los subtipos de cáncer de mama más frecuentes según Inmunohistoquímica respecto al tratamiento y supervivencia global en el Hospital María Auxiliadora 2013 a 2016?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar los subtipos de cáncer de mama según Inmunohistoquímica con relación al tratamiento y supervivencia global en el Hospital María Auxiliadora 2013 a 2016.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Determinar la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama según la clasificación inmunohistomica en el Hospital María Auxiliadora.</p> <p>Conocer los subtipos moleculares del cáncer de mama más frecuentes en el Hospital María Auxiliadora.</p>	<p>Tipo de estudio, descriptivo, transversal, longitudinal, retrospectivo .</p>	<p>Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, admitidos en el departamento de oncología médica del Hospital María Auxiliadora, entre el 2013-2016.</p>	<p>Historia clínica</p>