



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Ki-67 mayor de 20% como factor de riesgo para recurrencia en
mujeres con carcinoma mamario triple negativo

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Médico Cirujano

AUTORA:

Rosado Garcia, Sonia Janet (orcid.org/0000-0003-3138-0846)

ASESORA:

Dra. Sanca Valeriano, Silvia Noelia (orcid.org/0000-0002-0517-2114)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades No Transmisibles

LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:

Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

TRUJILLO – PERÚ

2023

DEDICATORIA

A mis princesitas Dayhana, Ariana, Lorena y Ana Belén que son lo mejor que Dios me ha encargado, les dedico este trabajo con mucho amor ya que son mi motivo de superación, las amo.

A mis padres Lizardo y Amanda, así como a mis hermanas Flor de María y Jeniffer quienes me brindaron su apoyo incondicional y confiaron siempre en mí.

AGRADECIMIENTO

Agradezco en primer lugar a Dios y la Virgen por haberme permitido lograr mi tan anhelado sueño de toda mi vida, y por haberme brindado la fortaleza necesaria para seguir adelante frente a toda adversidad.

A los directivos del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Luis Pinillos Ganoza” IREN NORTE por haberme dado la oportunidad de seguir creciendo profesionalmente y permitirme desarrollar mi tesis.

Al doctor Jorge Huamanchumo Baca por haber aceptado ser mi Coasesor para el desarrollo de esta tesis.

A mis jefes del Farmacia del IREN NORTE por haberme apoyado en el trayecto de estos estudios y a mis amigos que de una u otra forma me apoyaron.

Un agradecimiento especial para una persona muy importante que estuvo apoyándome de manera incondicional en el desarrollo y culminación de esta nueva profesión que anhele tanto.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Carátula	
Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Índice de Contenido	iv
Índice de Tablas	v
Resumen	vi
Abstract	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	5
III. METODOLOGÍA	11
3.1. Tipo y diseño de investigación.....	11
3.2. Variables y operacionalización.....	11
3.3. Población, muestra y muestreo	11
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	12
3.5. Procedimientos	12
3.6. Método de análisis de datos.....	12
3.7. Aspectos Éticos	13
IV. RESULTADOS	14
V. DISCUSIÓN	18
VI. CONCLUSIONES	22
VII. RECOMENDACIONES	23
REFERENCIAS	24
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1: Características asociadas a Recurrencia en el análisis bivariado	15
Tabla N° 2: Factores asociados a recurrencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo en el modelo de regresión simple	16
Tabla N° 3: Factores asociados a recurrencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo en el modelo de regresión múltiple	17

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El carcinoma mamario es la tumoración maligna con mayor frecuencia en las mujeres de todo el mundo. No hay una sola categorización de carcinoma mamario capaz de abarcar todas las fases de la patología. El Ki-67 como factor de predisposición y pronóstico de gran importancia en carcinoma mamario, es de mucha ayuda para poder dirigir los casos que precisan ser tratados con quimioterapia adyuvante, los estudios para establecer el proceder de este marcador mayor de 20% como factor de asociación en la recurrencia de carcinoma mamario triple negativo, es muy escasa y limitada.

OBJETIVO: Analizar el Ki-67 mayor a 20% como factor de riesgo para recurrencia en mujeres con Carcinoma Mamario Triple Negativo del Instituto de Enfermedades Neoplásicas “Dr. Luis Pinillos Ganoza” IREN NORTE entre los años Enero 2012 a Noviembre 2023.

METODOLOGÍA: Estudio aplicado, de Cohorte analítica retrospectiva. Se contó con una muestra de 121 pacientes las cuales fueron triple negativo obtenidas de una población de 2418 mujeres con carcinoma mamario. Se obtuvo la información mediante la revisión de historias clínicas, la base de datos y el uso de una ficha de recolección de datos. Se utilizó estadística descriptiva, análisis bivariado y multivariado de las variables de estudio.

RESULTADOS: El grado de instrucción y procedencia, no presenta asociaciones significativas con la recurrencia ($p = 0.297$) y ($p=0.388$), respectivamente. La comorbilidad, no presento una asociación significativa con la recurrencia ($p=0.181$), los hijos tampoco presentan una asociación significativa con respecto a la recurrencia ($p= 0.061$); de la misma manera, la cirugía y el tipo de tratamiento tampoco presentan una asociación significativa, presentando valores de ($p=0.326$) y ($p=0.371$) respectivamente. Sin embargo, el estado clínico si presenta una asociación significativa en la recurrencia ($p=0.045$), al igual que la ki-67 ($p=0.002$).

CONCLUSIONES: Se encontró una asociación entre el ki-67>20% y la recurrencia en pacientes con CMTN, así que el ki-67 es un factor determinante en la recaída de esta enfermedad.

Palabras clave: Carcinoma mamario, Ki-67, recurrencia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast carcinoma is the most common malignant tumor in women around the world. There is no single categorization of breast carcinoma capable of covering all phases of the pathology.

Ki-67 as a predisposing and prognostic factor of great importance in breast carcinoma, is very helpful in directing cases that need to be treated with adjuvant chemotherapy, studies to establish the behavior of this marker greater than 20% as a risk factor. association in the recurrence of triple negative breast carcinoma is very scarce and limited.

OBJECTIVE: To analyze Ki-67 greater than 20% as a risk factor for recurrence in women with Triple Negative Breast Carcinoma.

METHODOLOGY: Applied study, retrospective analytical cohort. There was a sample of 121 patients who were triple negative obtained from a population of 2418 women with breast carcinoma. The information was obtained by reviewing medical records, the database and the use of a data collection form. Descriptive statistics, bivariate and multivariate analysis of the study variables were used.

RESULTS: The level of education and origin does not present significant associations with recurrence ($p = 0.297$) and ($p = 0.388$), respectively. Comorbidity did not present a significant association with recurrence ($p=0.181$), children did not present a significant association with recurrence ($p= 0.061$); Likewise, surgery and the type of treatment do not present a significant association, presenting values of ($p=0.326$) and ($p=0.371$) respectively. However, clinical status does present a significant association in recurrence ($p=0.045$), as does ki-67 ($p=0.002$).

CONCLUSIONS: An association was found between ki-67 >20% and recurrence in patients with TNBC, so ki-67 is a determining factor in the relapse of this disease.

Keywords: Breast carcinoma, Ki-67, recurrence.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una grave dificultad de salud para la humanidad, que actualmente está en incremento desde fines del siglo XX y con predisposición creciente para el siglo XXI. En torno a éste los trabajos de varios sistemas de salud varían desde prevenir hasta los cuidados paliativos, lo que ocasiona un gran costo público en este ámbito ya sea en los países desarrollados económicamente y en los “no desarrollados”. Por lo cual, el prevenir y detectar de forma oportuna estas afecciones darán no solo un mejor pronóstico para el que lo adolece, sino que además, favorecerá el ahorro en los aspectos de salud, por lo que este nivel de atención sería de gran importancia investigarla.¹

Según la OMS/OPS el cáncer está dentro de los motivos importantes de morbi-mortalidad a nivel del mundo y está dentro de la causa principal de defunción en América. En el 2020, ha causado 1,4 millones de defunciones, un 47% en personas de 69 años o menos. La cantidad de casos de neoplasias en la Las Américas se ha estimado alrededor de 4 millones en 2020 con una proyección que alcanzará los 6 millones en 2040.²

El carcinoma es un complejo conjunto de patologías, con una variedad de causas, que necesita de un complejo abordaje en las diversas disciplinas, instituciones y sectores, en los que se deben vincular a los diferentes en actores de la sociedad, gobierno, instituciones tanto públicas como privadas, para buscar desarrollar las alternativas mejores posibles e implementarlo en el sector salud principalmente y los diferentes sectores gubernamentales, para buscar planes de prevención, oportuna detección y manejo adecuado. Estos planes deberán enfocarse a disminuir la incidencia, morbi-mortalidad a causa del cáncer, así como a medrar la clase de vida de los seres afectados y su parentela.^{3,4,5,6}

El carcinoma mamario es la tumoración maligna con mayor frecuencia en féminas de todo el mundo, así como en España. Se supone ser cerca del 30% de las tumoraciones del sexo femenino. Es muy variada, tiene diversas variedades histológicas, descubrimientos biológicos, diversa predicción y respuesta a las terapias aplicadas. No hay una sola categorización de carcinoma

mamario, capaz de abarcar todas las fases de la patología. Las tres clases del carcinoma mamario más usados en la experiencia clínica son la inmunohistoquímica, histológica, y molecular.^{5,7,8,9}

El cáncer mamario es uno de los cánceres malignos con mayor frecuencia entre las mujeres en el mundo. El conocer los métodos de detección y diagnóstico permiten a los profesionales de la salud dar tratamientos individualizados que mejoran el resultado y la supervivencia.^{8,10}

El carcinoma mamario es una patología con una conducta biológica muy variada y con gran diversidad clínica. El adelanto de la biología molecular y de los métodos genómicos han permitido la clasificación del carcinoma mamario en los siguientes subtipos: HER2, Triple negativo, Luminal A y Luminal B.^{5,11,12} El carcinoma mamario es el primer motivo de muerte de la mujer en los países industrializados. Últimamente, su incidencia aumentó a razón de 1-2 % anual, conformando una dificultad en la salud pública. Debido a la gran variedad biológica de este carcinoma, no es considerado solamente como una patología en sí misma, debido a que presenta infinidad de modificaciones genéticas.^{13,14}

El empleo del marcador de propagación nuclear Ki67 como factor predictivo y pronóstico es reñido, principalmente por la ausencia de consenso acerca de su valor de corte y por la gran diversidad de interpretación entre laboratorios. Elevados valores de Ki67 pronostican una respuesta superior al tratamiento con quimioterapia y gran posibilidad de que exista una recaída tumoral de forma temprana, indistintamente de la alteración axilar.^{5,11,15}

La distribución inmunohistoquímica del carcinoma mamario está basada en los receptores de progesterona, estrógeno, HER2 y Ki-67.^{5,15,16}

El marcador Ki-67 está en el núcleo de la célula en los periodos G₁, S, G₂ y mitosis del ciclo de la célula, y en el periodo G₀ no lo está. Debido a ello, a partir de su hallazgo, se le ha relacionado con la fase de reproducción. Actualmente aún se desconoce el rol que tiene el Ki-67 durante la reproducción celular.^{5,7}

En Perú, el carcinoma mamario está en tercer lugar como motivo de mortalidad en la población femenina, siendo su tasa anual de 8,5 casos por 100 000 pobladores y además representa el segundo motivo de hospitalización por cáncer en el seguro social peruano.¹⁷

El Ki-67 está en el núcleo en forma de proteína, descubierta por Gerdes y colaboradores, manifiesta proliferación de la célula ya que se encuentra en el ciclo activo de mitosis celular y no hay en el ciclo de reposo de la célula. El mayor método usado para establecer el índice de proliferación Ki-67 es la inmunohistoquímica, que está basada en la reacción Ag – Ac específico del Ki-67. La existencia de este antígeno está asociado con un gran riesgo de recurrencia y baja supervivencia en los enfermos con carcinoma mamario temprano; y está relacionado con tumoraciones poco diferenciadas, gran dimensión tumoral, y por un número mayor de ganglios linfáticos afectados.^{5,14,17} Aunque se ha comprobado que el Ki-67 es factor de predisposición y también de pronóstico relevante en el carcinoma mamario y además con una gran utilidad para dirigir los casos que precisan terapia adyuvante, en Perú aún no se ha informado la conducta de este importante marcador, motivo por el cual resulta de gran utilidad estudiar el comportamiento del Ki-67, para así entender si podría ser usado como factor de asociación en la recurrencia de carcinoma mamario triple negativo.

Por lo cual, la presente investigación responde a esta interrogante: **¿El Ki67 mayor de 20%, es factor de riesgo para recurrencia en mujeres con carcinoma mamario triple negativo?**

El Ki-67 como un factor de predisposición y pronóstico de gran importancia en carcinoma mamario, es de mucha ayuda para poder dirigir los casos que precisan ser tratados con quimioterapia adyuvante, los estudios para establecer el comportamiento de este marcador mayor de 20% como factor de asociación en la recurrencia de carcinoma mamario triple negativo, es muy escasa y limitada.

Razón por la cual, esta investigación es justificable la necesidad de evaluar el Ki67 mayor de 20% como factor de asociación para recurrencia de carcinoma mamario triple negativo ya que es de gran utilidad para así comprender cómo podría ser usado en favor de las pacientes que padecen de carcinoma mamario triple negativo, y ello orillo a determinar los siguientes objetivos:

OBJETIVO GENERAL:

- Analizar el Ki67 mayor a 20% como factor de riesgo para recurrencia en mujeres con carcinoma mamario triple negativo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las características clínicas y socio demográficas según Ki67 mayor a 20% en mujeres con carcinoma mamario triple negativo que fueron tratadas.
- Describir el tiempo de seguimiento hasta la recurrencia de carcinoma mamario triple negativo en mujeres con Ki67 mayor a 20% que fueron tratadas.
- Describir el tipo de tratamiento recibido en mujeres con Ki67 mayor a 20% que recurrieron con carcinoma mamario triple negativo.
- Estimar la asociación entre Ki67 mayor de 20% y recurrencia de carcinoma mamario triple negativo en mujeres que fueron tratadas.
- Estimar la asociación de ki67 mayor de 20 % y recurrencia en mujeres de carcinoma mamario triple negativo controlado por la edad, procedencia, presencia de comorbilidades y tratamiento.

Se plantean las siguientes hipótesis: El Ki 67 mayor de 20%, como factor de riesgo para recurrencia en mujeres con carcinoma mamario triple negativo.

H₁: El Ki 67 mayor de 20%, es un factor de riesgo de recurrencia en mujeres con carcinoma mamario triple negativo.

H₀: El Ki 67 mayor de 20%, no es un factor de riesgo de recurrencia en mujeres con carcinoma mamario triple negativo.

II. MARCO TEÓRICO

En relación al problema, se ha evidenciado varios trabajos que abordan esta problemática, como **García, et al (CUBA 2023)**,¹⁸ investigaron la conexión entre el marcador Ki67 y otros factores pronósticos del carcinoma mamario, realizaron una investigación analítica descriptiva, de corte transversal, en el Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Celestino Hernández, Villa Clara, desde enero 2017 hasta mayo de 2019. Se consideraron a 286 féminas con carcinoma mamario de tipo infiltrante. El Ki67 fue clasificado como bajo ($Ki67 < 20\%$) y alto ($Ki67 > 20\%$). Los niveles de expresión altos $Ki67 \geq 20\%$ fueron asociados con el nivel histológico elevado (grado 3) y la sobreexpresión de Her2 y el nivel bajo $Ki-67 < 20\%$ se relacionó con una expresión de los receptores de progesterona y estrógeno. Concluyeron en que el Ki67 manifestó una relación significativa con diversos factores de predicción y de pronóstico clásicos del carcinoma mamario.

Acs, B., et al (EE.UU 2022),¹⁹ probaron una plataforma de análisis de imágenes digitales automatizada para investigar la comparabilidad de la medición de Ki67 en los casos correspondientes de muestras de resección y biopsia central, y evaluar las diferencias de sección a sección en la puntuación de Ki67. Trabajaron con portaobjetos previamente teñidos que contenían 30 biopsias de corte central y 30 especímenes de resección correspondientes de 30 pacientes con carcinoma mamario con receptor de estrógeno positivo a 17 laboratorios para la evaluación automatizada de la expresión promedio de Ki67. Las puntuaciones de Ki67 fueron más altas para los portaobjetos de biopsia central comparadas con las secciones completas pareadas de las resecciones. Por lo tanto, Ki67 IHC debe probarse en muestras de biopsia central para reflejar mejor el estado biológico del tumor.

Thakur SS, et al (EE.UU 2022),²⁰ desarrollaron un método de puntuación Ki67 automatizado que elimina el sesgo de selección para identificar y puntuar las regiones tumorales con las tasas proliferativas más altas. Evaluaron la validez clínica de 328 secciones de portaobjetos completos de carcinoma mamario de mama resecado en etapa temprana, el receptor de hormonas positivo y receptor 2 del factor de desarrollo epidérmico humano negativo. A todos se les realizó la prueba Oncotype DX (Genomic Health) y las puntuaciones de recurrencia

disponibles. Los índices altos de Ki67 también se correlacionaron significativamente con el grupo con mayor riesgo de recurrencia de Oncotype DX. Las puntuaciones Ki67 automatizadas contribuyen significativamente a los modelos que predicen el riesgo de recurrir en el carcinoma mamario.

Wang Y. et al (China 2020),²¹ en el presente estudio informaron un método de evaluación Ki67 modificado, conteo semiautomático de tamaño establecido e investigaron su reproducibilidad entre observadores, para lo cual consideraron cien tejidos de cáncer de mama invasivo los cuales se inmunotñieron para Ki67 en un laboratorio. El conteo semiautomático de tamaño establecido muestra una reproducibilidad interobservador satisfactoria en la evaluación de Ki67 del cáncer de mama y puede ser un método estándar para la evaluación del marcador Ki67 en cáncer de mama y otras neoplasias malignas.

Chen L. et al (China 2020),²² se comparó la concordancia entre RT-qPCR e IHC para la evaluación de los mismos biomarcadores y evaluamos los subtipos. Se consideró un total de 265 casos elegibles se dividieron en una cohorte de entrenamiento y una cohorte de validación. Luego, se calculó el corte apropiado de RT-qPCR en la cohorte de entrenamiento. La concordancia entre RT-qPCR e IHC se calculó para el marcador individual. Se concluyó que la evaluación del estado de biomarcadores de carcinoma mamario por RT-qPCR fue altamente concordante con IHC. RT-qPCR se puede utilizar como un método complementario para detectar marcadores moleculares de carcinoma de mama.

Bahaddin MM. (LONDRES 2020),²³ realizó la comparación entre mujeres Ki67 positivas versus Ki67 negativas en carcinoma mamario. El estudio fue retrospectivo incluyó a 278 pacientes mujeres diagnosticadas y operadas de carcinoma mamario. La edad promedio fue de 48,61 años y la mama derecha fue el lado afectado con mayor frecuencia, el tamaño tumoral promedio fue de 34 mm, el 70% presentó compromiso de NL axilar, el 50% grado tumoral intermedio y el 85,6% no presentó recidiva. La mayoría de los pacientes tenían estadio IIA, IIB y IIIA, el 67,6% tenía expresión positiva de Ki67 y tenía una correlación significativa con el grado tumoral, la necrosis tumoral y la expresión de ER, mientras que la correlación

era negativa con recurrencia, afectación del LN axilar, estadio TNM, localización del tumor, edad, tamaño tumoral, PR y receptor HER-2. Se determinó que gran parte de las pacientes con carcinoma mamario tienen expresión positiva de Ki67 lo que tiene una correlación positiva con el grado tumoral, la presencia de necrosis en el interior del tumor y el estado del receptor de estrógenos. Este marcador está directamente relacionado con mayores grados de agresividad tumoral y puede ser útil para modular diferentes modalidades de tratamiento.

Nielsen T., et al (INGLATERRA 2020),²⁴ evaluó la evidencia de la validez analítica y el uso clínico de Ki67 IHC en carcinoma mamario, viendo que la utilidad es evidente solo para la estimación del pronóstico en receptores de estrógeno positivos anatómicamente favorables y negativos para HER2, para identificar aquellos que no necesitan quimioterapia adyuvante. En conclusión, la utilidad clínica de Ki67 IHC en la terapia del carcinoma mamario sigue estando limitado a la evaluación del pronóstico en el carcinoma mamario en estadio I o II. Mayor desarrollo de la puntuación automatizada podría ayudar a superar algunas de las limitaciones actuales.

Mayanga (PERÚ 2019),²⁵ analizó la relación de los tipos clínico patológicos del carcinoma mamario y el marcador Ki-67 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), mediante una investigación retrospectiva, realizado en 209 pacientes con carcinoma mamario, evaluó, tipo y grado tisular, tamaño tumoral, penetración linfovascular, ganglio linfático axilar, estadio clínico según el TNMp, receptores tanto de estrógenos como de progesterona, y los inmunofenotipos Her2+, triple positivo y triple negativo, categorizó al marcador Ki67 como bajo (<20%) y alto (>20%). El nivel alto del marcador Ki67 se asoció con neoplasias de 2 cm, grado tisular 2 y 3, gran cifra de ganglios axilares dañados y los inmunofenotipos Her2+ y triple negativo y el nivel bajo del Ki67 se relacionó con las neoplasias estrógeno y progesterona positivas. Concluyendo que el Ki67 con nivel alto revela una asociación significativa con tipos neoplásicos de grave pronóstico.

Hashmi A., et al (AFGANISTAN 2019),²⁶ consideran que el tratamiento de la neoplasia se debe dar de acuerdo al perfil locorregional, por lo que tuvieron por

objetivo establecer el ki67 en 1951 casos de subtipos de carcinoma mamario intrínseco y su relación con otros parámetros de pronóstico. Teniendo como resultado que el carcinoma mamario triple negativos mostró el índice ki67 más alto, seguidos de Her2neu y los cánceres luminales B. Los carcinomas mamaros metaplásicos y medulares mostraron relevantemente un ki67 elevado en relación con el carcinoma ductal, NOS. No hubo evidencia de una asociación relevante del ki67 con ninguno de los parámetros tisulares en diversos subtipos de carcinoma mamario con excepción del grado de la neoplasia. Concluyeron que aun siendo el ki67 es un marcador de gran valor en el carcinoma mamario, no fue posible establecer una relevancia pronóstica de forma independiente de ki67.

Abad M., et al (PERÚ 2018),¹¹ estudiaron como reconocer el perfil molecular y las propiedades clínicas como anómalas del cáncer mamario en relación a la diversidad en la expresión del Ki 67, para lo cual evaluaron 157 pacientes con diagnóstico inmunohistoquímico y anatomopatológico de carcinoma mamario que recibieron atención en el IREN Norte en el período 2008 – 2015. Catalogaron las neoplasias en HER2, Luminal A, B y Triple negativo. Se usó dos puntos de corte para evaluar el Ki 67 mayor de 14% y de 20%, según sugirió St. Gallen 2011 y 2013 correspondientemente. En enfermos con Ki67 mayor de 20%, el subtipo molecular que predominó fue el Luminal B. El tamaño neoplásico más común estuvo entre mayor de 2 a menor de 5 cm. (T2), representando 56% en el subtipo Luminal B, antecedido por el 69% en HER2, seguido del 41% en el Triple negativo y finalmente 28% en Luminal A. En las enfermas con Ki67 mayor de 14%, el subtipo molecular y el tamaño neoplásico con mayor predominio también fue el Luminal B y el T2. El tipo tisular más frecuente fue el cáncer ductal indistintamente del punto de corte del valor de Ki67. Concluyeron que el uso del valor porcentual del Ki67 estudiado en los puntos de corte estudiados tiene controversia.

Ma W. et al (China 2018),²⁷ investigaron si las características radiómicas cuantitativas están asociadas con la expresión de Ki67 del carcinoma mamario. Realizaron un estudio retrospectivo en 377 mujeres chinas que fueron diagnosticadas con cáncer de mama invasivo en 2015. Esta cohorte incluyó 53 casos con expresión Ki67 baja (índice de proliferación Ki67 inferior al 14%) y 324

casos con expresión Ki67 alta (proliferación Ki67 índice superior al 14%). En el estudio se mostró que las características de imágenes radiómicas cuantitativas del tumor de mama están asociadas con la expresión de Ki67 del cáncer de mama.

Recinos (Costa Rica 2018),⁵ en el presente trabajo se estudió si el marcador Ki67 tiene valor pronóstico según el tiempo para recurrir en las enfermas con cáncer mamario con temprano estadio clínico, que aceptaron la radioterapia como adyuvancia y qué grados se relacionarían con la recaída. Se estudiaron 519 documentos del Hospital México en el período de 01 de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2013. Se realizó un estudio retrospectivo de 160 enfermas dentro de los juicios de inclusión, en un tiempo de 9 años dentro de un intervalo de edad entre los 32 y 83 años. Según los resultados que se obtuvieron no es factible usar el Ki67 como factor pronóstico independiente para recurrir ni para una sobrevivencia total y no debe usarse para la toma de determinaciones clínicas.

Por lo antes manifestado, el presente trabajo se desarrolla con sustento científico de las bases teóricas que a continuación detalladas.

En los últimos años se han dado cambios de paradigma en el tratamiento del carcinoma mamario (CM) debido al cambio de subgrupos de CM fenotípico a moleculares intrínsecos, existe importancia de la firma genética específica de cada neoplasia que afecta el comportamiento neoplásico tanto en crecimiento, agresión, propensión a hacer metástasis y, finalmente el pronóstico. Por lo que ahora es crucial individualizar la terapia de acuerdo con el estado de los biomarcadores del tumor y receptores hormonales, según las sugerencias de la Sociedad Americana de Oncología clínica (ASCO). Dentro de los biomarcadores identificados en la inmunohistoquímica (IHQ) se encuentra el ki67, que es conocido por su utilidad, su uso e interpretación. El ki67 es una proteína de la corteza nuclear no asociada a histonas y está relacionada con los primeros pasos en la síntesis de ARN ribosomal dependiente de polimerasa. Análisis minuciosos revelaron la presencia del antígeno ki67 en los núcleos celulares de todas las fases del ciclo celular, sin considerar las que están en reposo celular o en la fase G₀, lo que lo relaciona con la proliferación celular. Existen, varios estudios que han revelado que un índice ki67

alto está relacionado con una mayor probabilidad de recaída y menor supervivencia global, pero a su vez con una buena respuesta a la quimioterapia.^{28,29}

El carcinoma mamario triple negativo es una neoplasia invasiva, es negativa tanto para receptores de estrógeno, de progesterona y HER2. Es decir, las células en el carcinoma mamario triple negativo no tienen receptores hormonales ni de estrógeno, ni progesterona y no producen demasiada cantidad de la proteína HER2. Por lo cual, no responde a los fármacos ni de tratamiento hormonal ni de los que actúan sobre la proteína HER2.³⁰

El carcinoma mamario triple negativo es agresivo ya que puede extenderse más rápidamente y reaparecer con más frecuencia que otros tipos de carcinoma mamario. Tiene una tasa de supervivencia a 5 años del 62%, pero las tasas son más bajas para las personas cuya neoplasia se ha diseminado. Tiene tasas de supervivencia más bajas que otros carcinomas mamaros porque es más agresivo y difícil de tratar.³¹

Aunque el carcinoma mamario triple negativo tiene menor frecuencia entre los distintos subtipos de carcinoma mamario, suele atacar a féminas más jóvenes y es más agresivo con una elevada tasa para recurrencia temprana y de muerte en comparación con los otros subtipos. No hay mucha información sobre de los aspectos epidemiológicos y demográficos del carcinoma mamario triple negativo en América Latina. Desafortunadamente, no hay evidencia de la verdadera gravedad del inconveniente, ni de las discrepancias entre países y regiones dentro de un propio país, debido a que, la mayor parte de la información publicada acerca del carcinoma mamario implican a la totalidad de pacientes indistintamente del subtipo histológico.³²

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación:

Tipo: Aplicado.^{33,34}

Diseño de investigación: Cohorte analítica retrospectiva.^{33,34} (Anexo 01)

3.2. Variables y operacionalización

Variable exposición principal: Ki67 mayor de 20%

Variable desenlace principal: Recurrencia de carcinoma mamario triple negativo en mujeres que han sido tratadas, medida como tiempo hasta el evento.

Co-VARIABLES: Edad, procedencia, cumplimiento de tratamiento, presencia de comorbilidades, hijos, tratamiento de cáncer de mama

Operacionalización de variables (Anexo 02)

3.3. Población, muestra y muestreo

Población: Fémimas con carcinoma mamario atendidas en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN – NORTE, en el período 2012 – 2022.

Criterios de inclusión para expuestos:

Mujeres con Ki67 mayor al 20%

Mujeres con recurrencia de carcinoma mamario triple negativo que se sometieron a cirugía y/o radioterapia y/o quimioterapia

Pacientes que tienen seguimientos previos

Criterios de inclusión para no expuestos:

Mujeres con Ki67 menor al 20%

Mujeres con recurrencia de carcinoma mamario triple negativo que se sometieron a cirugía y/o radioterapia y/o quimioterapia

Pacientes que tienen seguimientos previos

Criterios de exclusión para expuestos y no expuestos:

Mujeres con carcinoma mamario que tiene historia clínica no legible

Mujeres que no hayan tenido un seguimiento

Recurrencia de otro tipo de cáncer

Muestra: Se aplicó las técnicas siguientes:

- a. Para la frecuencia de pacientes con carcinoma mamario triple negativo que acataron los criterios de inclusión y exclusión.³⁵
- b. Se obtuvo el tamaño muestral usando la fórmula para supervivencia mediante el programa Epidat 4 (Anexo 3)

Muestreo: Aleatorio simple.³⁶

Unidad de análisis: Mujeres con carcinoma mamario a quienes se les analizó el marcador Ki67, con recurrencia de carcinoma mamario triple negativo.

Unidad de muestreo: El historial clínico de cada paciente.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnica: Inspección documentaria del historial clínico de pacientes con carcinoma mamario y de base de datos.^{33,34}

Instrumento: Se elaboró la ficha de recolección de datos para poder colocar la información de las pacientes con carcinoma mamario, edad, procedencia, presencia de comorbilidades, hijos, tratamiento.³³ (Anexo 04)

Validación y confiabilidad:

Revisión de documentos de historia clínica

3.5. Procedimientos:

Se solicitó el permiso correspondiente a las autoridades del IREN NORTE para poder contar con la información necesaria. Se procedió a la recolección de la información del historial clínico y la base de datos. Se tuvo en cuenta la reserva de la información conseguida, la recopilación de la misma se realizó previo consentimiento de la Institución, considerando el grado de confidencialidad de la información recaudada.

3.6. Método de análisis de datos:

Para los datos se utilizó estadística descriptiva, se usó frecuencias absolutas y descriptivas para variables categóricas; mientras que para variables cuantitativas se utilizó medidas de tendencia central como medias y medianas, y medidas de dispersión como desviación estándar o rangos.^{37,38}

Se utilizó estadística inferencial, considerando un valor de significancia estadística de 0.05. En el análisis bivariado se comparó variables categóricas entre grupos usando prueba de Chi²; y para comparar variables numéricas entre grupos se utilizó prueba de T-Student.^{37,38}

En análisis bivariado: Para estimar sobrevida global con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, se usó el modelo de Kaplan Meier, y se compararon las curvas de sobrevida con la prueba LongRank. En análisis multivariado: Para estimar Hazard ratio ajustados con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, se usó el modelo de regresión de Cox múltiple, se ajustó incluyendo covariables del estudio.^{37,38}

3.7. Aspectos Éticos:

En la presente investigación no hubo ningún daño o riesgo a las participantes, puesto que se respetó las normas de Helsinki respecto a los artículos 77, 97, 98 referentes a confidencialidad, no maleficencia y respeto.³⁹ Se aplicó las Normas de ética y deontología que rigen según el Colegio Médico del Perú, artículos 67, 68 referentes a la integridad científica que aseguran una investigación transparente, justa, responsable, precisa y al consentimiento informado.⁴⁰ Las normas del Ministerio de Salud del Perú respecto a los estudios clínicos en seres humanos.⁴¹ Fue aceptado por el comité de ética de la Escuela de Medicina de la UCV, evaluado y aceptado por el Comité de Ética en Investigación – IREN NORTE (CIEI IREN NORTE).

IV. RESULTADOS

El estudio contó con 2134 historias clínicas de mujeres con diagnóstico de carcinoma mamario, de los cuales se obtuvo la muestra de (n=121) que fueron Triple Negativo, considerando los criterios de inclusión y exclusión en el IREN NORTE.

En la tabla 1

Se describen las diferentes características sociodemográficas y clínicas, según presencia de recurrencia en mujeres con diagnóstico de carcinoma mamario triple negativo, del IREN NORTE. En cuanto al grado de instrucción y procedencia, no presenta asociaciones significativas con la recurrencia ($p = 0.297$) y ($p=0.388$), respectivamente. La comorbilidad, no presenta una asociación significativa con la recurrencia ($p=0.181$), los hijos tampoco presentan una asociación significativa con respecto a la recurrencia ($p= 0.061$); de la misma manera, la cirugía y el tipo de tratamiento tampoco presentan una asociación significativa, presentando valores de ($p=0.326$) y ($p=0.371$) respectivamente. Sin embargo, el estado clínico sí presenta una asociación significativa en la recurrencia ($p=0.045$), al igual que la ki-67 ($p=0.002$).

Tabla 1. Características asociadas a Recurrencia en el análisis bivariado (n=121)†

Características	Recurrencia		P
	No (n=79) n (%)	Si (n=42) n (%)	
Grado de Instrucción			0.297
Analfabeto	5 (6.33)	7 (16.67)	
Primaria	25 (31.65)	14 (33.33)	
Secundaria	36 (45.57)	15 (35.71)	
Superior	13 (16.46)	6 (14.29)	
Procedencia			0.388
Urbano	67 (84.81)	33 (78.57)	
Rural	12 (15.19)	9 (21.43)	
Comorbilidades			0.181
Sin comorbilidades	51 (64.56)	32 (76.19)	
Hipertensión	10 (12.66)	7 (16.67)	
Diabetes	9 (11.39)	2 (4.76)	
Otras	9 (11.39)	1 (2.38)	
Hijos			0.061
No	10 (12.66)	11 (26.19)	
Si	69 (87.34)	31 (73.81)	
Estadio Clínico			0.045
IA	9 (11.39)	1 (2.38)	
IIA	15 (18.99)	4 (9.52)	
IIB	17 (21.52)	4 (9.52)	
IIIA	11 (13.92)	7 (16.67)	
IIIB	21 (26.58)	15 (18.99)	
IIIC	3 (3.80)	7 (16.67)	
IV	3 (3.80)	4 (9.52)	
Ki-67			0.002
≤ 20%	25 (31.65)	3 (7.14)	
> 20%	54 (68.35)	39 (92.86)	
Cirugía			0.326
No	13 (16.46)	10 (23.81)	
Si	66 (83.54)	32 (76.19)	
Tipo de Tratamiento			0.371
QT + Radio	44 (55.70)	24 (57.14)	
Quimioterapia	35 (44.30)	17 (40.48)	
Radioterapia	0 (0.0)	1 (2.38)	

* Media ± desviación estándar.

FUENTE: Elaboración propia.

En la tabla 2

El análisis de regresión logística múltiple no ajustada, el diagnóstico del Ki-67 > 20%, como variable independiente principal y la recurrencia como variable dependiente, se observaron resultados significativos. El Ki-67 mostro una asociación con la recurrencia, con un Hazard Ratio (HR) de 5.61 (IC 95%: 1.71 – 18.35, $p = 0.004$), indicando un aumento de la posibilidad de recurrencia en pacientes, anteriormente con diagnóstico de carcinoma mamario triple negativo. Para el estado clínico solo mostro una asociación significativa en el estado IV con un Hazard Ratio (HR) de 10.6 (IC 95%: 1.178 – 95.75, $p = 0.035$), de la misma manera la cirugía también mostro una asociación positiva con un Hazard Ratio (HR) de 3.14 (IC 95%: 1.52 – 6.47, $p = 0.002$). En contraste, el tipo de tratamiento y la presencia de comorbilidades, no presentaron asociaciones significativas con la recurrencia, ya que sus intervalos de confianza incluyen 1 y los valores p son mayores a 0.05. Estos hallazgos sugieren que los valores de Ki-67 mayores del 20%, es un factor a considerar para la recurrencia en este estudio.

Tabla 2. Factores asociados a recurrencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo en el modelo de regresión simple

Características	Regresión de Cox Simple			
	HR	IC 95%		p
Ki67 (>20%)	5.618	1.720	18.359	0.004
Estado Clínico				
II	2.173	0.272	17.393	0.465
III	7.293	0.991	53.656	0.051
IV	10.622	1.178	95.751	0.035
Tipo de tratamiento				
Quimio + Radioterapia	1.019	0.547	1.897	0.953
Quimioterapia	2.308	0.310	17.152	0.414
Cirugías	3.145	1.523	6.477	0.002
Comorbilidades				
HTA	0.979	0.432	2.221	0.960
DM 2	0.570	0.136	2.382	0.441
No	0.214	0.029	1.576	0.130

FUENTE: Elaboración propia.

Tabla 3. En el análisis de regresión logística múltiple ajustada, con el diagnóstico del ki-76 > 20%, como variable independiente principal y la recurrencia como variable dependiente, se observaron resultados significativos. El ki-67 mostró una asociación con la recurrencia, con un Hazard Ratio (HR) de 5.512 (IC 95%: 1.534 – 19.801, p = 0.009), indicando que aumenta la posibilidad de recurrencia en pacientes, anteriormente con diagnóstico de carcinoma mamario triple negativo. El estado clínico presentó significancia en sus diferentes estadios, con un HR de 1.710 (IC 95%: 2.050 - 1.420, p = 0.000), para el estado clínico II; un HR de 3.900 (IC 95%: 5.110 – 2.980, p = 0.000), para el estado clínico III; y un HR de 3.880 (IC 95%: 4.050 – 3.730, p = 0.000), para el estado clínico IV. De la misma manera la cirugía también presentó una asociación significativa, HR de 2.957 (IC 95%: 1.312 – 6.662, p = 0.009). Por otro lado, el tipo de tratamiento, la edad y la presencia de comorbilidades, no revelaron asociaciones significativas con la recurrencia en este estudio (p>0.05).

Tabla 3. Factores asociados a recurrencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo en el modelo de regresión múltiple

Características	Regresión de Cox Múltiple			
	HR	IC 95%		P
Ki67 (>20%)	5.512	1.534	19.801	0.009
Estado Clínico				
II	1.710	2.050	1.420	0.000
III	3.900	5.110	2.980	0.000
IV	3.880	4.050	3.730	0.000
Tipo de tratamiento				
Quimioterapia + Radioterapia	0.979	0.497	1.932	0.953
Cirugías	2.957	1.312	6.662	0.009
Edad	0.991	0.966	1.016	0.494
Comorbilidades				
HTA	1.11	0.467	2.65	0.809
DM	0.763	0.174	3.33	0.719
No	0.246	0.032	1.87	0.176

FUENTE: Elaboración propia.

V. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una de las formas más comunes de cáncer y una causa importante de fallecimiento entre mujeres en todo el mundo, lo que representa un desafío significativo. En Perú, ocupa un lugar destacado entre las causas de mortalidad femenina, particularmente el tipo triple negativo, el cual tiene una alta prevalencia en la población latina, alcanzando un 21.3% en este país.⁴²

El carcinoma mamario triple negativo (CMTN) tiene una alta tasa de mortalidad debido a la falta de un tratamiento sistémico de quimioterapia, a diferencia de otros tipos de cáncer de mama. En nuestra región, hay una limitada comprensión del CMTN, lo que ha llevado a la realización de un estudio exhaustivo. Este estudio tiene como objetivo identificar el factor de riesgo para la recurrencia en pacientes con CMTN, centrándose en el factor Ki67, que supera el 20%. Además, se consideran otras características de los pacientes que podrían influir en la reaparición del CMTN.

En el presente estudio, se contó con 2418 historias clínicas de mujeres con diagnóstico de Carcinoma mamario, de las cuales el 5.0 % (n=121) de las pacientes fueron triple negativo, mientras que en otros estudios se encontró que los tumores triples negativo representaron el 20-25% de las mujeres con cáncer de mama.⁴³ En el 2015, en una investigación describieron que el 21,3 % de cáncer de mama fueron TN en el Perú⁴⁴, por otro lado, el estudio de Mendoza del Solar en la ciudad de Arequipa, determino que la prevalencia del CMTN fue un 30.8%⁴⁵ y en un estudio a nivel local, en Chiclayo una investigación determino una frecuencia del 32.5% de CMTN⁴⁶

La edad promedio de las pacientes CMTN, en esta investigación fue de 53 años, coincidiendo con Morales, Susana, et al⁴⁷, que en un estudio realizado en Argentina, donde el promedio de las mujeres que presentaron triple negativo fue de 54.9 años, así como Orban, M. et al⁴⁸, que también tuvo resultados similares con un promedio de edad de 51 años, por otro lado, otros estudios locales determinaron que el promedio de las mujeres que presentan triple negativo es de 48 años, representando un 53% de casos presentados antes de los 50 años⁴⁴, a pesar que no hubo una asociación significativa entre la edad y el riesgo a

recaída de los pacientes con CMTN ($p=0.494$), se pudo observar que las mujeres que presentan mayormente triple negativo son mayores a 45 años.

Con respecto al valor del Ki 67, factor predictivo y pronóstico, presento una asociación positiva en la recurrencia en el presente estudio, donde en el análisis bivariado del Ki 67, con respecto a la recurrencia, determino que el 92.86% de mujeres con CMTN, que presentaron recurrencia, poseían un Ki-67 > 20%; en el análisis multivariado encontramos significancia estadística donde el valor de Ki-67>20%, mostro una resaltante asociación a la recurrencia, (H. Ratio: 5.51; IC95%: 1.53-19.80; $p: 0.009$). Galve Beatriz⁴⁹, nos menciona que los cánceres de mama con una elevada expresión de Ki-67, presentan con frecuencia tumores de tipo triple negativo, se encontraron asociación entre el triple negativo y el alto porcentaje de ki-67 ($p=0.027$), con valores superior al 20%, con pronósticos muy posibles de recurrencia, al igual que Mayanga, Silvia²⁵ y también mencionado por Chien Y., et al⁵⁰, en otro estudio Orban M.⁴⁸ evaluaron 140 casos de CMTN, encontrando que este inmunofenotipo se asoció con altos valores del ki-67 (70%), por otro lado Keam B., et al⁵¹, analizaron 105 casos de CMTN, determinando que los niveles altos de ki-67, se asociaron con el peor pronóstico de sobrevida y mayor riesgo de recaída, aunque todavía hay desacuerdos sobre el valor de corte para la toma de decisiones en el CM, varios estudios han revelado que un índice ki67 alto está relacionado con una mayor probabilidad de recaída²⁸, este comportamiento paradójico de los tumores triple negativo con respecto al nivel de Ki-67 amerita mayores estudios para comprender el verdadero papel del Ki-67 en este tipo de cáncer y su concurrencia.

Con respecto a la presencia de comorbilidades en pacientes con CMTN, no hubo una asociación en la recurrencia, pacientes de CMTN, con Diabetes Mellitus ($p=0.809$), Hipertensión Arterial ($p=0.719$), y sin comorbilidades ($p=0.176$).

Con respecto al tratamiento no hubo una asociación significativa con la recurrencia en pacientes con CMTN, tanto para el tratamiento con quimioterapia como para el tratamiento con radioterapia, presentando valores ($p > 0.05$), un estudio realizado en china evaluó pacientes con CMTN, que recibieron quimioterapia neoadyuvante, donde en el análisis multivariado en las pacientes que no tuvieron Respuesta Patológica Completa (RPc) tuvo un valor pronóstico

independiente para la recaída de la enfermedad (HR: 0.986; IC95%: 0.978-0.994; p: 0.001)⁵² Rodríguez J., et al,⁵³ evaluaron 29 casos de recurrencia, en pacientes de CMTN, de los cuales 20 (69 %) recibieron tratamiento neoadyuvancia. De estos 20 casos, 15 (75 %) presentó respuesta parcial y 5 (25 %) respuesta patológica completa. 9 casos (31 %) no recibieron neoadyuvancia. En otro estudio, también se identificó la asociación de altos niveles de Ki 67 con el CMTN además de tener buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante Yoshioka, T., et al⁵⁴, en un estudio determinan que las pacientes con TN están asociada a altas tasas de RPc a la quimioterapia neoadyuvante, Keam B., et al⁵¹, manifiestan que por otro lado el factor de proliferación Ki67 no logra demostrar ser un marcador subrogado de recaída cuando las pacientes reciben adyuvancia con Radioterapia, no se logró determinar algún valor o rango de valores que se podría relacionar al tiempo de recurrencia, los mismo aplica al tratar de evaluar la relación con la mortalidad.

Los estados clínicos si presentaron una asociación con respecto a la recurrencia en pacientes con CMTN, para el estado II (p=0.000), para el estado III (p=0.000) y el estado clínico IV (p=0.000), siendo así el estado clínico III y IV, donde se presentaron más casos de recurrencias representado un 19.04% y 55.33% respectivamente, Similares hallazgos se encontraron en diversos estudios donde los estadios clínicos localmente avanzados (II y III) representaron el 95.5% de los casos⁴³. En otro estudio se encontró también mayor incidencia de estadios III y IV en las pacientes con tumores TN43 y en otra investigación, se encontró mayores casos en estadio II (49.9%) y III (31.1%)⁵⁵. Al distribuir los casos de recurrencia por estadios según la clasificación TNM, 68 % resultaron ser estadio II, 11 % estadio I y 10 % estadio III. Rodríguez J.⁵³, en su estudio presentó mayor sobrevida libre de enfermedad, las pacientes que ingresaron al estudio con estadios precoces I y II A⁵⁶. Por otro lado un estudio efectuado en España en el 2016, el grado histológico dominante fue el III con 76 casos para un 81,72 %.⁵⁷

La presencia de cirugía en las pacientes con CTMN, represento una asociación positiva con la recurrencia (p=0.009), así mismo, Zaharia M., et al⁴⁴ reportó tasas de recurrencia locorregional del 10% en pacientes con CMTN, con una mediana de seguimiento de 7.2 años, en un estudio donde la cirugía conservadora sin

radioterapia constituyó el único factor de pronóstico independiente asociado con un riesgo incrementado de recurrencia locorregional. Un abordaje terapéutico se establece conforme al estudio de la enfermedad, es decir, si es un cáncer de mama temprano o avanzado, se programará un abordaje quirúrgico específico que puede ir precedido o no de un esquema de terapia sistémica.⁵⁷ En el trabajo publicado por Vilagran M., et al.⁵⁸, se encontró que el mayor porcentaje favoreció al tratamiento quirúrgico, datos similares se encontraron en el trabajo realizado por Hernández-Álvarez en Ciudad de México 2017, en que la mayor parte del tratamiento en este tipo de cáncer de mama es el quirúrgico, asociado con quimioterapia⁵⁹, por otro lado, Rodríguez J.⁵³, encontró que en el 69 % de los casos de recurrencia de CMTN, se había realizado inicialmente mastectomía preservadora como técnica quirúrgica y en el 31 % restante se realizó mastectomía radical; un 34 % (10) de los casos de recurrencia se presentó durante los 2 primeros años posteriores al diagnóstico. Un 55 % (16) de los casos durante los primeros 4 años.⁵³

La limitante principal en el presente estudio fue el llenado incompleto de algunas historias clínicas por parte del profesional médico.

VI. CONCLUSIONES

- ❖ Se encontró una asociación entre el ki-67>20% y la recurrencia en pacientes con CMTN de forma bivariada, y de forma multivariado determinando así, que el ki-67 es un factor determinante en la recurrencia de esta enfermedad.
- ❖ El promedio de edad de estas mujeres fue 53 años, no mostrando una asociación significativa con la recurrencia.
- ❖ La procedencia de las mujeres y el grado de instrucción, tampoco presentaron una asociación significativa en la recurrencia, el 82.64% viven en zonas urbanas, el 17.36% en zonas rurales; el 9.92% son mujeres analfabetas, el 32.23% tienen estudios primarios, un 42.15% solo tienen educación secundaria, y solo el 15.70% poseen estudios superiores.
- ❖ La presencia de comorbilidades, no presentó asociación positiva con la recurrencia, para Diabetes Mellitus, para Hipertensión Arterial, y para no existencia de comorbilidades.
- ❖ El estado clínico si este asociado con la recurrencia en CMTN, presentando mayor recurrencia en los casos con un estado clínico II y III.

VII. RECOMENDACIONES:

- ❖ Se espera que este estudio sirva para aportar evidencias sobre factores que se asocian al CMTN y poderlos identificar a tiempo ya que este es de mal pronóstico.
- ❖ Debido a la poca información acerca de este tipo de patología y la medición de Ki67, se recomienda ahondar en más estudios para el beneficio de muchas pacientes que padecen esta enfermedad.
- ❖ Se recomienda seguir realizando estudios sobre el tema para generar mayor evidencia acerca del CMTN y así poder ayudar a disminuir la tasa de recurrencia y mortalidad, intentando mejorar las diferentes estrategias para el cuidado de las pacientes con este tipo de carcinoma mamario
- ❖ Debido a que el CMTN carece con algún tratamiento específico y a su vez su pronóstico es muy malo, es recomendable mejorar la promoción y prevención del carcinoma mamario en el Primer Nivel de atención.

REFERENCIAS

1. García Llori J., Ruíz Rivera C., Caracterización sociodemográfica y clínica del cáncer de testículo. Universidad nacional de Chimborazo. [Internet] 2021. Ecuador [Citado 18 de Octubre del 2022]. Disponible en: [Repositorio Digital UNACH: Caracterización sociodemográfica y clínica del cáncer de testículo](#)
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015; 65(1):5-29.
3. Téllez M., Conocimiento, creencias y prácticas sobre cáncer testicular y su autoexamen en estudiantes universitarios de Nuevo León. [Internet] 2017. Ecuador [Citado 18 de Octubre del 2022]. Disponible en: [Conocimiento, creencias y prácticas sobre cáncer testicular y su autoexamen en estudiantes universitarios de Nuevo León. - Repositorio Institucional UANL](#)
4. Santaballa A. Cáncer de mama. SEOM. [Internet] 2017. España [Citado 18 de Mayo del 2023]. Disponible en: [https://seom.org/125-
Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-
%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-mama](https://seom.org/125-
Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-
%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-mama)
5. Recinos G., KI 67 como factor pronóstico de recurrencia después de radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano en el Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2011. [Internet] 2018. Costa Rica [Citado 18 de Mayo del 2023]. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/83218/Tesis%20Guillermo%20Recinos%20TFG%2003%202021-convertido.pdf?sequence=3>
6. Cárdenas J., et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. [Internet] 2019. México [Citado 01 de Junio del 2023]. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2565-
005X2019000300141&script=sci_arttext](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2565-
005X2019000300141&script=sci_arttext)
7. Galve B., Valor pronóstico y predictivo del índice de proliferación ki-67 en el carcinoma infiltrante de mama. [Internet] 2017. España [Citado 18 de Mayo del 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=202601>
8. Han Y, Wang J, Xu B. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer with special histological types: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis. Breast. 2020 Dec;54:114-120. doi:

- 10.1016/j.breast.2020.09.006. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32979771; PMCID: PMC7519362. [Internet] 2017. España [Citado 01 de Junio del 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7519362/>
9. Santaballa A. Cáncer de Mama. SEOM. [Internet] 2023. España [Citado 01 de Junio del 2023]. Disponible en: <https://seom.org/125- Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-mama>
10. Barba D. et al. Cáncer de mama, herramientas de detección y diagnóstico: todo lo que necesita saber. Elsevier. [Internet] 2021. [Citado 01 de Junio del 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842820303103>
11. Abad M., Yan E., Cueva K., Cruz J., Pantoja A., Astigueta J., Guerra M., Perfil molecular y características clínico-patológicas del carcinoma mamario, con énfasis en la expresión del Ki 67: Experiencia inicial en instituto oncológico del norte del Perú. Artículo Original. [Internet] 2018. Perú [Citado 18 de Mayo del 2023]. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/03/1051748/rcm-v11-n2-2018_pag88-94.pdf
12. Martínez J., Socorro C., Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. [Internet] 2018. Cuba [Citado 01 de Junio del 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medisur/msu-2018/msu181p.pdf>
13. Sturla O., Frascaroli C., Santiso N., Crosbie M., Ursino A., Amato A., Calissano M., Luminal B. Factor Pronóstico y Predictivo del Ki67. Rev. Argentina de Mastología, vol. 36, núm. 133, pp.101-115, [Internet] 2018. [Citado 18 de Mayo del 2023]. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2018_v36_n133/11.pdf
14. Fernández-Tortolero Ángel, Reigosa-Yániz Aldo. Subtipos del carcinoma luminal de mama según el consenso de Saint Gallen en un grupo de pacientes venezolanas. biomedicina [Internet]. septiembre de 2021 [citado el 30 de mayo de 2023]; 41(3): 531-540. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572021000300531&lng=en. Epub 22 de septiembre de 2021. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5496> .

15. Abad M., Yan E., Cueva K., Cruz J., Pantoja A., Astigueta J., Guerra M., Perfil molecular y características clínico-patológicas del carcinoma mamario, con énfasis en la expresión del Ki 67: Experiencia inicial en instituto oncológico del norte del Perú. Artículo Original. [Internet] 2018. Perú [Citado 18 de Mayo del 2023]. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/03/1051748/rcm-v11-n2-2018_pag88-94.pdf
16. Martínez J., Socorro C., Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. [Internet] 2018. Cuba [Citado 01 de Junio del 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medisur/msu-2018/msu181p.pdf>
17. Sturla O., Frascaroli C., Santiso N., Crosbie M., Ursino A., Amato A., Calissano M., Luminal B. Factor Pronóstico y Predictivo del Ki67. Rev. Argentina de Mastología, vol. 36, núm. 133, pp.101-115, [Internet] 2018. [Citado 18 de Mayo del 2023]. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2018_v36_n133/11.pdf
18. García-Pérez R, Llanes-García L, Agüero-Arboláez M, Borrego-Gutiérrez D, Aguado-Besú Y, Alfonso-González C. La expresión del Ki67 y su correlación con factores pronósticos clásicos del carcinoma mamario. Archivo Médico Camagüey [Internet]. 2023 [citado 21 Jun 2023]; 27 Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/9319>
19. Acs, B., Leung, SCY, Kidwell, KM *et al.* Puntuaciones Ki67 sistemáticamente más altas en muestras de biopsia central en comparación con la muestra de resección correspondiente en cáncer de mama: un estudio multioperador y multiinstitucional. *Mod Pathol* **35**, 1362–1369 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01104-9>
20. Thakur SS, Li H, Chan AMY, Tudor R, Bigras G, Morris D, Enwere EK, Yang H. The use of automated Ki67 analysis to predict Oncotype DX risk-of-recurrence categories in early-stage breast cancer. *PLoS One*. 2018 Jan 5;13(1):e0188983. doi: 10.1371/journal.pone.0188983. PMID: 29304138; PMCID: PMC5755729. [Internet] 2018. [Citado 30 de Mayo del 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29304138/>
21. Wang Y., et al An interobserver reproducibility analysis of size-set semiautomatic counting for Ki67 assessment in breast cancer. [Internet] 2020.

- [Citado 30 de Mayo del 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977619312160>
22. Chen L, Chen Y, Xie Z, Luo J, Wang Y, Zhou J, Huang L, Li H, Wang L, Liu P, Shu M, Zhang W, Ke Z. Comparison of immunohistochemistry and RT-qPCR for assessing ER, PR, HER2, and Ki67 and evaluating subtypes in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Aug;194(3):517-529. doi: 10.1007/s10549-022-06649-6. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35789315. [Internet] 2022. [Citado 30 de Mayo del 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35789315/>
23. Bahaddin MM. A comparative study between Ki67 positive versus Ki67 negative females with breast cancer: Cross sectional study. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 Oct 29;60:232-235. doi: 10.1016/j.amsu.2020.10.049. PMID: 33194179; PMCID: PMC7645320. [Internet] 2020. Londres [Citado 30 de Mayo del 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33194179/>
24. Nielsen T., et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. [Internet] 2020. Inglaterra [Citado 20 de Junio del 2023]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/113/7/808/6053794?login=false>
25. Mayanga S., Características clínicas patológicas del cáncer de mama asociadas a la expresión del marcador celular Ki-67 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2013-2017. *Un. fac. medicina* [Internet]. Octubre de 2019 [citado el 30 de mayo de 2023]; 80(4): 427-431. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832019000400003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v80i4.16746>.
26. Hashmi A., et al., Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC Res Notas* **12** , 605 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4653-x>
27. Ma W., Ji Y., Qi L., Guo X., Jian X., Liu P., Breast cancer Ki67 expression prediction by DCE-MRI radiomics features. *Clinical Radiology.* Vol 73. N° 10. [Internet] 2018. China [Citado 01 de Junio del 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009926018302204>
28. Reyes A., Cáncer de mama y ki67 en Venezuela: La sombra de una necesidad inexplorada. *Rev. Venezolana de Oncología*, vol. 35, núm. 1, pp. 62-64,

- [Internet] 2023. [Citado 18 de Mayo del 2023]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375673448009/html/>
29. Almajnooni A. et al., Pruebas de biomarcadores predictivos y pronósticos en el cáncer de mama invasivo Elsevier. [Internet] 2023. [Citado 01 de Junio del 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756231722001918>
 30. DePolo J., Tipos de Cáncer de Mama: Cáncer de mama triple negativo. Breastcancer.org. [Internet] [Citado 01 de Junio del 2023]. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/tipos/triple-negativo>
 31. Fletcher J., Sherrell Z., Recurrencias del cáncer de mama triple negativo: Perspectiva y tratamiento. [Internet] 2022. [Citado 01 de Junio del 2023]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/recurrencia-del-cancer-de-mama-triple-negativo>
 32. Caglevic, C., et al. Cáncer de mama triple negativo: Realidad en Chile y en Latino América. [Internet] [Citado 01 de Junio del 2023]. Disponible en: <https://ecancer.org/es/journal/article/893-triple-negative-breast-cancer-the-reality-in-chile-and-in-latin-america/pdf/es>
 33. Ñaupá P., Mejía M., Novoa R. y Villagomes P. (2013). Metodología de la investigación científica y elaboración de tesis. Lima Perú.
 34. Arias J, Holgado J, Tafur T, Vasquez M. Metodología de la investigación: El método ARIAS para desarrollar un proyecto de tesis. Perú: Editorial Inudi; 2022. doi: 10.35622/inudi.b.016.
 35. Camacho J. Tamaño de muestra en estudios clínicos. Acta Médica Costarricense. 2010;52(6):20-1. doi: 10.51481/amc.v52i6.347
 36. Otzen T, Manterola C. Técnicas de muestreo sobre una población a estudio. International Journal of Morphology. 2017;35(1):227-32. doi: 10.4067/S0717-95022017000100037
 37. Martínez G., Sánchez V., López B. Introducción a los modelos multivariantes. En: Martínez-González M, Sánchez-Villegas A, Faulin J, eds. Bioestadística amigable. España: Editorial Díaz de Santos, 685-750.
 38. Pearson K: On a criterion that a given system of deviations from the probable in the case of correlated system of variables is such that it can be reasonably

- supposed to have arisen from random sampling. *Philosophical Magazine*; 50: 157-75.
39. Barrios I, Anido V, Morera M. Helsinki Declaration: changes and interpretation. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2016;42(1):132-42. URL: <https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/597/491>.
 40. Colegio Médico del Perú. Código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú [Internet]. 2023 [citado 6 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/wp-content/uploads/2023/02/Actualizacion-Codigo-de-etica-ultima-revision-por-el-comite-de-doctrina01feb.pdf>
 41. MINSA (Perú). Consideraciones éticas para la investigación en salud con seres humanos [Internet]. 2020 [citado 6 de junio de 2023]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/662949/RM_233-2020-MINSA_Y_ANEXOS.PDF
 42. MINSA (Perú). Análisis de la Situación de Cáncer en el Perú [Internet]. [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf.
 43. Neciosup, S., Marcelo M., Ventura L., Vallejos C., Gómez H., Factores asociados con la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama triple negativo. [Internet]. [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=107725>.
 44. Zaharia M., et al, Epidemiología del Cáncer de mama triple negativo en el Perú. [Internet]. [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/carcinos/v5n1_2015/pdf/a05v05n1.pdf.
 45. Mendoza G., Echegaray A., Caso C., Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un Hospital General de Arequipa, Perú. [Internet]. [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v26n1/a06v26n1.pdf>
 46. Pinto I., Pinto E., Perfil epidemiológico, clínico y anatomopatológico del cáncer de mama en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo Enero – Diciembre 2011. [Internet]. [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/03/1052159/rcm-v6-n1-ene-mar-2012_pag8-13.pdf.

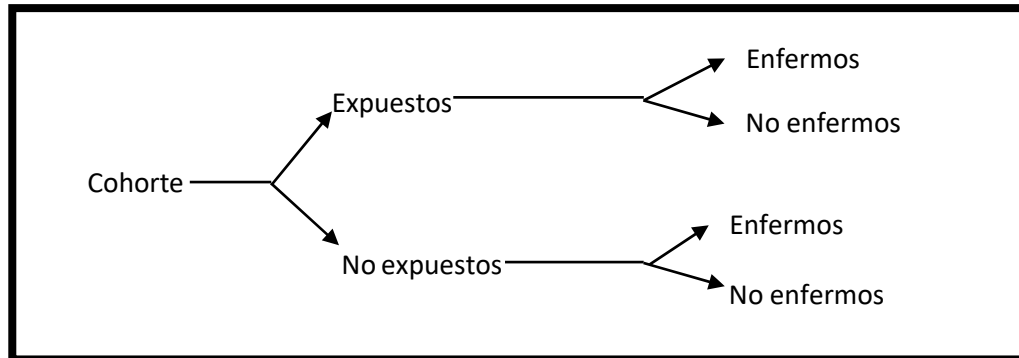
47. Morales S., et al, Características clínicas y patológicas del cáncer de mama triple negativo y su comparación con los otros subtipos en pacientes del Hospital Provincial Neuquén / Clinical and pathological features of triple-negative breast cancer. Comparison with other subtypes in patients in the Hospital Provincial Neuquén. [Internet]. [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-726565?lang=es>
48. Orban M., et al, Cáncer de mama Triple Negativo: evaluación de características clínico-patológicas y factores pronósticos. [Internet] 2017 [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2017_v36_n130/SAM-130-completa-73-86.pdf.
49. Galve Beatriz, Valor pronóstico y predictivo del índice de proliferación ki-67 en el carcinoma infiltrante de mama [Internet] 2017 [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible en: (<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=202601>).
50. Yang Ch., et al, Expresión de ki-67 como factor pronóstico en las clases moleculares de carcinoma de mama [Internet] [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3756/375634872002.pdf>.
51. Keam B., et al., Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. [Internet] [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219180/>
52. Xi Wang R., Chen S., Jin X., Ming Shao Z., Value of Ki-67 expression in triplenegative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel plus carboplatin. [Internet] [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep30091.pdf>
53. Rodríguez J., et al., Incidencia de recurrencia local su relación con los subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama. [Internet] Venezuela [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375645930002/html/>
54. Yoshioka, T, et al., Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. [Internet]

- [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible: <https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/bitstream/2115/60736/1/Paper.pdf>
55. Vallejos C., et al., Clasificación del cáncer de mama según marcadores inmunohistoquímicos: subtipos y asociación con variables clínico-patológicas en una base de datos de un hospital peruano. [Internet] [citado 7 de diciembre del 2023]. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20705562/>
56. Márquez M., La Cruz J., López F., Borges R., Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. [Internet] Venezuela [citado 8 de diciembre del 2023]. Disponible: <https://ve.scielo.org/pdf/og/v72n3/art03.pdf>.
57. Heredia B., González H., Caracterización del cáncer triple negativo. [Internet] Lima. 2020 [citado 8 de diciembre del 2023]. Disponible: <http://scielo.sld.cu/pdf/rr/v10n3/2221-2434-rr-10-03-259.pdf>.
58. Vilagran M., et al, Carcinoma de mama triple negativo. Heterogeneidad inmunofenotípica y en el comportamiento farmacocinético. [Internet] [citado 8 de diciembre del 2023]. Disponible: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6294337>
59. Hernández C., Romo C., Ortiz C., Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Ángeles Pedregal. [Internet] México [citado 8 de diciembre del 2023]. Disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2017/am174e.pdf>

ANEXOS

ANEXO 1

TIPO DE DISEÑO DE INVESTIGACIÓN



n: Pacientes con carcinoma mamario triple negativo

Expuestos: Pacientes con Ki67 mayor a 20%

No Expuesto: Pacientes con Ki67 menor e igual a 20%

Expuesto:

- Recurrencia de carcinoma mamario
- No recurrencia de carcinoma mamario

ANEXO 2

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Variable Independiente: Ki67	Ki67 es una proteína que regula el ciclo de la célula asociado a la propagación de las células tumorales. ⁵	De la H.C. se obtiene el valor del marcador Ki67 Mayor de 20% Menor o igual al 20%	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor de 20% • Menor o igual al 20% 	Cualitativa dicotómica
Variable dependiente: Recurrencia de carcinoma mamario triple negativo	El cáncer de mama triple negativo es agresivo porque puede extenderse más rápidamente y recurrir con más frecuencia que otros tipos de carcinoma mamario. ⁹	Evaluar complicación <ul style="list-style-type: none"> • Recurre • No recurre 	<ul style="list-style-type: none"> • Con recurrencia de cáncer de mama triple negativo • Sin recurrencia de cáncer de mama triple negativo 	Cualitativa dicotómica
Variables intervinientes: Edad	Aquellas que pueden modificar los resultados al interpretar las observaciones.	Edad	Menores de 35 35 – 40 41 – 45 46 – 50 51 – 55 56 – 60 Mayores de 61	Cuantitativa de intervalo
Procedencia	Aquellas que pueden modificar los resultados al interpretar las observaciones. ⁴	Procedencia	Rural Urbana	Cualitativa Dicotómica
Cumplimiento de tratamiento	Aquellas que pueden modificar los resultados al interpretar las observaciones. ⁴	Cumplimiento de tratamiento	Cumple No cumple	Cualitativa Nominal
Presencia de comorbilidades	Aquellas que pueden modificar los resultados al interpretar las observaciones. ⁴	Presencia de comorbilidades	Hipertensión Arterial Diabetes Cardiomiopatías	Cualitativa Nominal
Hijos	Aquellas que pueden modificar los resultados al interpretar las observaciones. ⁹	Hijos	Con hijos Sin hijos	Cualitativa Nominal
Tipo de tratamiento.	Aquellas que pueden modificar los resultados al interpretar las observaciones. ⁹	Tipo de tratamiento	Cirugía Radioterapia Quimioterapia	Cualitativa Nominal

ANEXO 4

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Ki67 mayor de 20% como Factor de Riesgo para recurrencia en mujeres con Carcinoma Mamario Triple Negativo”

I. Datos sociodemográficos de la paciente:

Edad: _____ años

Grado de instrucción: Analfabeta Primaria
 Secundaria Superior

Procedencia: Urbano Rural

Cumplimiento de tratamiento: Si No

Presencia de Comorbilidades: Hipertensión Arterial Cardiopatías
 Diabetes mellitus

Hijos: Si No

Tipo de tratamiento: Cirugía Radioterapia Quimioterapia

II. Pruebas de Ki67

Mayor al 20%: Recurrencia No recurrencia

Menor o igual al 20%: Recurrencia No recurrencia



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Declaratoria de Autenticidad del Asesor

Yo, SANCA VALERIANO SILVIA NOELIA, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis titulada: "Ki-67 mayor de 20% como Factor de Riesgo para Recurrencia en Mujeres con Carcinoma Mamario Triple Negativo", cuyo autor es ROSADO GARCIA SONIA JANET, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 19.00%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 19 de Diciembre del 2023

Apellidos y Nombres del Asesor:	Firma
SANCA VALERIANO SILVIA NOELIA DNI: 46243063 ORCID: 0000-0002-0517-2114	Firmado electrónicamente por: SNSANCAS el 23-12- 2023 07:53:50

Código documento Trilce: TRI - 0701595