

**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICA  
CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**Expresión de marcadores inmunohistoquímicos en patología  
quirúrgica de carcinomas ductales poco diferenciados de  
mama. Hospital Luis Vernaza. Septiembre 2015 - Septiembre  
2016.**

**AUTOR (ES):**

**Martínez Mori Rafael Fernando**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de  
MEDICO**

**TUTOR:**

**Dr. Vásquez Diego**

**Guayaquil, Ecuador**

**25 de Abril del 2017**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**Facultad de Ciencias Médicas**

**Carrera de Medicina**

**CERTIFICACION**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Martínez Mori Rafael Fernando**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

**TUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_  
**Dr. Vásquez Diego**

**DIRECTOR DE LA CARRERA**

f. \_\_\_\_\_  
**Dr. Aguirre Martínez Juan Luis**

**Guayaquil, a los 25 del mes de Abril del año 2017**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**Facultad de Ciencias Médicas**  
**Carrera de Medicina**

**DECLARACION DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Martínez Mori Rafael Fernando**

**DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación, **Expresión de marcadores inmunohistoquímicos en patología quirúrgica de carcinomas ductales poco diferenciados de mama. Hospital Luis Vernaza. Septiembre 2015 - Septiembre 2016** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, a los 25 del mes de Abril del año 2017**

**EL AUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_  
**Martínez Mori Rafael Fernando**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**Facultad de Ciencias Médicas**  
**Carrera de Medicina**

**AUTORIZACION**

Yo, **Martínez Mori Rafael Fernando**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Expresión de marcadores inmunohistoquímicos en patología quirúrgica de carcinomas ductales poco diferenciados de mama. Hospital Luis Vernaza. Septiembre 2015 - Septiembre 2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, a los 25 del mes de Abril del año 2017**

**EL (LA) AUTOR(A):**

f. \_\_\_\_\_  
**Martínez Mori Rafael Fernando**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**Facultad de Ciencias Médicas  
Carrera de Medicina**

**TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

f. \_\_\_\_\_

**Dr. Vásquez Diego**  
TUTOR

f. \_\_\_\_\_

**Dra. Nancy Elizabeth Villegas Villao**  
MIEMBRO DEL TRIBUNAL

f. \_\_\_\_\_

**Dra. Caridad Isabel Mayo Golban**  
MIEMBRO DEL TRIBUNAL

## RESUMEN

En Ecuador 30 de cada 100,000 mujeres son diagnosticadas cada año con cáncer de mama; el 50% de estos diagnósticos se hace en etapas avanzadas de la misma patología. A pesar de los esfuerzos para reducir su mortalidad para el 2014 esta ocupa el 3 lugar como causa de muerte en mujeres según datos del INEC. Pocos Hospitales y laboratorios anatomía patológica están capacitados para el correcto procesamiento y análisis de las biopsias, en tiempos actuales donde la tecnología y medicina molecular continúan innovando, el cáncer de mama ha mostrado la presencia de receptores de superficie que garantizan un mejor manejo según las necesidades terapéuticas, con receptores Ki67, Her2Neu, progesterona y estrógeno el enfoque del tratamiento se da en relación a la presencia de los mismos en el tejido, es decir mientras más variedad de receptores se tengan mejor pronóstico, pero si estos escasean pueden convertirse en un triple negativo que ensombrece el pronóstico. Este estudio pretende demostrar cual es el comportamiento de estos receptores en su frecuencia y características anatómicas y patológicas en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama intraductal en el Hospital Luis Vernaza.

**Palabras Claves:** cáncer de mama, receptor, Ki67, Her2Neu, Progesterona, Estrógenos, Anatomopatología, mortalidad

## **ABSTRACT**

In Ecuador, 30 out of every 100,000 women are diagnosed with breast cancer each year; 50% of these diagnoses are made in advanced stages of the same pathology. Despite efforts to reduce its mortality by 2014, this is the 3rd place as the cause of death in women, according to the INEC. Few hospitals and pathological anatomy labs are trained for the correct processing and analysis of biopsies, in current times where technology and molecular medicine continue to innovate, breast cancer has shown the presence of surface receptors that guarantee better handling as needed Therapeutic approaches, with Ki67 receptors, Her2Neu, progesterone and estrogen the approach of the treatment is given in relation to the presence of the same ones in the tissue, that is to say the more variety of receptors have better prognosis, but if these are scarce can become a triple Negative that overshadows the forecast. This study aims to demonstrate the behavior of these receptors in their frequency and anatomical and pathological characteristics in women diagnosed with intraductal breast cancer at the Luis Vernaza Hospital.

**Key Words:** Breast Cancer, receptor, Ki67, Her2Neu, progesterone, estrogen, anatomical and pathological, mortality

## INDICE

Resumen	v
Abstract	vi
Introducción	páginas 2 - 3
Objetivo general y específico	página 4
Hipótesis	página 4
Marco teórico	páginas 5 - 7
Inmunohistoquímica	página 5
Receptores de estrógeno	página 5
Receptores de progeterona	página 6
Receptores HER2/Neu	página 6
Índice de Proliferación Ki67	página 7
Metodología	página 8 - 11
Características del Estudio	página 8
Características de Universo-Población-Muestra	página 8
Criterios de inclusión	página 10
Criterios de exclusión	página 10
Operalización de variables	página 11
Resultados	páginas 12 - 15
Discusión	páginas 16 - 17

Conclusiones	páginas 18 - 19
Recomendaciones	página 20
Referencias	páginas 21 – 23
Anexos	páginas 24 - 34

## INTRODUCCIÓN

Los factores predisponentes, desencadenantes y determinantes del curso de un Cáncer de Mama son aún incomprendidos en gran medida. El progresivo aumento en la prevalencia de esta enfermedad, en sus diferentes presentaciones y a nivel mundial, hace imperativo su estudio y subsecuente desarrollo de terapias específicas para las características de la neoplasia a nivel individual.

Cuando la desregulación y proliferación maligna de células ocurre en tejido inherente a la glándula mamaria, se denomina a este proceso “Cáncer de Mama”. Este encasillamiento, sin embargo, es un término amplio donde caben todas las diversas interacciones en las que puede presentarse el tumor.

Siguientes sub-clasificaciones intentan dar un orden al organizar a los tumores según diversas características, más en la realidad las células malignas por naturaleza tienen un comportamiento anómalo y rebelde ante el orden y el equilibrio. Tal es así que está descrita marcada heterogeneidad intratumoral en diversos subtipos de Ca de mama (1).

Cuando las células malignas están localizadas en los ductos de la glándula mamaria, se denomina Carcinoma Ductal. Entre los Carcinomas Ductales, aquellos poco diferenciados se caracterizan por una alta heterogeneidad entre especímenes, así como alta heterogeneidad entre las células que conforman el tumor. El comportamiento de las células malignas está dado según la maquinaria biológica presente. La expresión de receptores de estrógeno, progesterona, Her2/Neu y el índice de proliferación Ki67 son algunas de las características celulares de utilidad tanto para continuar la clasificación de la neoplasia, cuanto para determinar tratamientos específicos dirigidos a actuar precisamente en los receptores celulares presentes. Aproximadamente 20%

de los Cáncer de mama no expresan Receptores de Estrógenos (RE), Receptores de Progesterona (RP) ni receptores Her2/Neu, llamándose a estos tipos de neoplasia como “Triple Negativo”, en cuyo caso las actuales terapias dirigidas no son efectivas y la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda tratar con quimioterapia general (anthracycline + taxane) (2). En estos casos se sugiere que el grado de expresividad de Ki67 (entre otros biomarcadores) podría ser de utilidad clínica.

## **Objetivo general y específico**

### **Objetivo General:**

- Determinar el tipo de marcador inmunohistoquímicos expresado más frecuente en carcinomas ductales poco diferenciados.

### **Objetivos Específicos:**

- Cuantificar la expresión de receptores inmunohistoquímicos presentes en las muestras de las pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal poco diferenciado.
- Definir las características anatomopatológicas de las muestras obtenidas
- Relacionar la expresión de receptores inmunohistoquímicos con las características anatomopatológicas de las muestras obtenidas

## **Hipótesis**

“El marcador Her2/Neu se encontrara en mas de 80% de los casos estudiados de cáncer de mama intraductal”

## DESARROLLO

### MARCO TEORICO

#### *Inmunohistoquímica*

Los procesos de Inmunohistoquímica permiten utilizar anticuerpos específicos a un antígeno a identificar en un tejido histopatológico. (3)

#### *Receptores de Estrógeno*

Los tumores cuyas células presenten receptores estrogénicos en su superficie celular se denominan “Estrógeno-Positivos”. Varios autores sugieren que la activación de los receptores de estrógeno en las células de la glándula mamaria promueve la división y crecimiento celular. (3) A mayor exposición a estrógenos durante la vida, mayor replicación y crecimiento celular, y por ende mayor probabilidad de mutaciones oncogénicas. De esta manera la menarquia temprana, la menopausia tardía, exposición a ciertos fármacos y a disruptores estrogénicos (por ejemplo el bisfenol A de los plásticos) aumentan el riesgo de padecer de Cáncer de mama (así como otras enfermedades relacionadas a los sistemas estrogénicos).

Se calcula que alrededor de 80% de los carcinomas mamarios son “Estrógeno Positivos”. Al conocer aspectos de la maquinaria biológica de estas células malignas, es posible lisar o incluso revertir su crecimiento al impedir la función de receptores celulares que, de otra manera, seguirían la cascada biológica cancerígena.

En el caso de los receptores estrogénicos en el Cáncer de mama, la terapia con Tamoxifen busca bloquear mecánicamente dichos receptores con el fin de frenar la señal de crecimiento y replicación celular en el tumor, mientras que los inhibidores de aromatasa buscan el mismo efecto al bloquear la producción de estrógeno.

### ***Receptores de Progesterona***

Aunque aún en estudio, está descrita en el carcinoma de mama una relación en la cuál la activación de los receptores de progesterona modula el comportamiento de los receptores estrogénicos <sup>(4)</sup>. Alrededor de 75% de los Ca de mama son RE y/o RP positivos. Existe relación entre positividad para RP y respuesta a terapia estrogénica.

En ciertos tumores, la progesterona inhibe el crecimiento celular mediado por células ER alfa+. En tumores ER alfa+, la presencia o ausencia de receptores de progesterona es usado como marcador pronóstico. En determinados casos la terapia con progesterona ofrece un factor preventivo a la recaída del Ca de mama.

### ***Receptores HER2/Neu***

Los receptores de la familia ErbB (nombre derivado de oncogén viral de nombre Oncogén Viral de Leucemia Eritoblástica) son una serie de receptores de superficie celular que incluyen Her1 (EGFR y ErbB1), Her2 (Neu y ErbB2), Her3 (ErbB3) y Her4 (ErbB3) y juegan un rol en la inducción de cascadas de señalización intracelular que promueven la proliferación celular, angiogénesis, inhibición apoptótica, entre otros procesos <sup>(5)</sup>. Sobreexpresión de los receptores de la familia ErbB han sido ampliamente asociados con una variedad de cánceres en humanos.

Los receptores HER2/Neu receptan una glicoproteína con actividad tirosina quinasa del mismo nombre que juega un rol clave en el crecimiento y división celular. El proto-oncogén HER2/Neu está localizado en el brazo grande del cromosoma 17 y su expresión anómala está vinculada a diversos tipos de cáncer. El gen se sobre expresa en 25-30% de los Ca de mama, donde está asociado a mayor tasa de división celular en respuesta a valores normales de factores de crecimiento. La expresividad de la proteína HER2 es un marcador predictivo para la susceptibilidad de un Ca de mama hacia el tratamiento con Trastuzumab (Herceptin) (2)

### ***Índice de Proliferación Ki67***

Ki67 es una proteína nuclear asociada a la proliferación celular. En los últimos años ha sido usada como un marcador tumoral para determinar el grado de proliferación celular, puesto que la proteína ki67 está presente en las fases activas del ciclo celular, mas no en las células en reposo. Por lo cual mientras mayor sea el índice de proliferación cuantificado mayor grado de mortalidad se presenta en los pacientes que presenten un grado alto de receptor Ki67 (6)

Alteraciones en la expresión de esta proteína han sido asociadas a diversos tipos de cáncer, entre ellos ovárico, próstata, endometrio, entre otros. Múltiples estudios, incluyendo un reciente estudio multicéntrico con más de 8.000 pacientes, muestra fuerte evidencia a favor del análisis de Ki67 como valor pronóstico (7).

## **METODOLOGIA**

### **Recolección de Datos**

#### ***Características del Estudio***

- Estudio a realizarse en el Hospital Luis Vernaza, en el área de Oncología, de características:
- Estudio con enfoque cualitativo - descriptivo, de diseño no experimental, tipo observacional-analítico, indirecto y retrospectivo de corte transversal

#### ***Características de Universo-Población-Muestra***

- Universo: Pacientes Ingresados al Hospital Luis Vernaza durante el periodo Septiembre 2015 a Septiembre 2016.
- Población: Pacientes ingresados con diagnóstico de Cáncer de Mama
- c. Muestra: Pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama tipo Ductal poco diferenciados

La recolección de datos se dará mediante llenado de formularios físicos

El análisis de datos se realizara mediante tablas, gráficos, formulas, medidas de tendencia central en la plataforma de Excel 2013 de Office

Materiales: físicos (formularios de recolección de datos), humanos

## **Criterios de Inclusión**

Pacientes ingresados en el área de Oncología

- Pacientes con diagnóstico confirmatorio de Cáncer de Mama tipo Ductal poco diferenciado
- Pacientes que presenten marcadores Inmunohistoquímicos completos y reportados ,como : receptores de estrógenos, progesterona, Her2/neu, Ki67

## **Criterios de exclusión**

- Pacientes sin análisis del área de patología definitivo
- Marcadores Inmunohistoquímicos no reportados o ausentes

## Operalización de variables

Tipo de Variable	Variable	Definición	Indicadores	Escala	
Dependiente	Edad	Años Cumplidos	Edad	Años	
	Mama afecta	Mama con Cáncer	Mortalidad	Derecha - Izquierda	
	Características Anatomopatológicas	Análisis Anatomopatológicos	Componente intraductal extensivo		Si - No
			Multicentricidad		Si - No
			Multifocalidad		Si - No
			Invasión vascular		Si - No
			Necrosis		Si - No
			Microcalcificaciones		Si - No
			Reacción Inflamatoria Linfocitaria		Si - No
			Reacción Desmoplásmica		Si - No
			Compromiso de Piel/Pezón		Si - No
			Compromiso Ganglionar		Si - No
			Compromiso Cápsula Ganglionar		Si - No
			Extensión Extra-Ganglionar		Si - No
			Metástasis (organo en si)		Si - No
Independiente			Receptor InmunoHistoquímico	Receptor expresado	<b>Ki67</b>
	<b>HER 2 NEU</b>	Si - No			
	<b>Estrógeno</b>	Si - No			
	<b>Progesterona</b>	Si - No			

## RESULTADOS

**Tabla 1. Receptor Inmuno Histoquimico expresado**

Receptor InmunoHistoquimico	Marcador Presente	% Expresado	Marcador Ausente	% Ausente	TOTAL	Porcentaje3
Ki67	55	96,5	2	3,5	57	100
HER 2 NEU	48	84,2	9	15,8	57	100
Estrógeno	47	82,5	10	17,5	57	100
Progesterona	15	26,3	42	73,7	57	100
Total de Pacientes Estudiados			57			

El receptor que con mayor frecuencia se presentó fue el Ki67 en 55 pacientes y el que se representa en menor proporción el receptor de progesterona, en 15 pacientes. Total de pacientes en la muestra de 57 pacientes. El receptor Ki67 se presentó en 55 pacientes y se ausentó en 2; el HER2NEU en 48 y ausentó en 9; Estrógeno en 47 pacientes y ausencia en 10 y progesterona con 15 pacientes mientras en 42 no. De la muestra de 57 pacientes, el marcador de progesterona se presentó en el 26,3% , de estrógeno con 82,5%, HER2NEU 84,2% y Ki67 con 96,5% de los casos.

**Tabla2. Características de los tumores en los pacientes estudiados**

Características	Si	No
Componente intraductal extensivo	35	22
Multicentricidad	0	57
Multifocalidad	0	57
Invasión vascular	12	45
Necrosis	57	0
Microcalcificaciones	8	49
Reacción Inflamatoria Linfocitaria	57	0
Reacción Desmoplásica	2	55
Compromiso de Piel/Pezón	0	57
Compromiso Ganglionar	18	39
Compromiso Cápsula Ganglionar	13	44
Extensión Extra-Ganglionar	0	56
Metástasis (órgano en si)	1	56

De la muestra de 57 se analizaron las siguientes características. Componente Intraductal Extensivo se dio en 35 pacientes y en 22 No; en todos los pacientes se NO se presentó características de multircentralidad, multifocalidad, ni compromiso de piel/pezón, mientras que la necrosis y reacción inflamatoria linfocitaria se presentó en todos; en 12 pacientes se vio afectación vascular; microcalcificaciones en 8 y en 49 no se dieron. La metástasis solo se dio en 1 paciente. Una minoría de los pacientes presento afectación intraductal, signos de necrosis, reacción inflamatoria. Mientras que la gran mayoría no presentaron multircentralidad, multifocalidad, invasión vascular, microcalcificaciones, reacción despomaplásica, compromiso de piel/pezón, capsular, extensión extra ganglionar y ausencia de metástasis.

**Tabla 3. Frecuencia de Marcadores expresados**

Marcadores Expresados Simultáneamente		
	Cantidad	%
Uno	2	4
Dos	14	25
Tres	35	61
Cuatro	6	11
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>57</b>	<b>100%</b>

El 4% de los pacientes presento un solo marcador, el 25% con dos marcadores, 61% con tres, 11% cuatro. La gran mayoría de los pacientes presento 3 marcadores simultáneamente

***Tabla 4. Tabla de asociación de 2x2 valores Observados de presencia de receptores y criterios de gravedad***

DATOS OBSERVADOS		Enfermedad: Presencia de Receptores		
		Uno	Dos o más	TOTAL
Exposición: Criterios de Gravedad	Uno	1	21	35
	Dos o más	1	34	22
	<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>55</b>	<b>57</b>

\*Criterios de gravedad: necrosis , compromiso ganglionar, compromiso linfocitario, extensión intraductal

**Tabla 5. Tabla de asociación de 2x2 valores Esperados de presencia de receptores y criterios de gravedad**

DATOS ESPERADOS		Enfermedad: Presencia de Receptores		
		Uno	Dos o más	TOTAL
Exposición: Criterios de Gravedad	Uno	1,2	33,8	35
	Dos o más	0,8	21,2	22
	TOTAL	2	55	57

\*Criterios de gravedad: necrosis, compromiso ganglionar, compromiso linfocitario, extensión intraductal

Al analizar la tabla de 2x2 con valores reales y esperados, obtenemos que en la prueba de chi cuadrado exista un valor de 0,00037 que indica una asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad en sí. Un riesgo atribuible a la población de expuestos de 2,9, donde es 2,9 veces más frecuente determinar mayor grado de malignidad con menor número de receptores expresados. Mientras que Riesgo Relativo de 62,9, muestra que tener criterios de malignidad no es un factor protector en la expresión de receptores inmunohistoquímicos y a su vez que la presencia de criterios de malignidad se asocia a un menor número de receptores en superficie.

## DISCUSIÓN

La población estudiada mostro que el 4% expresaba un marcador inmunohistoquímico en superficie, el 25% presento dos, 61% presento tres y 11% presento cuatro. Es decir vemos como un mínimo porcentaje tenía un marcador de superficie, mientras que más del 90% al menos poseía dos o más marcadores de superficie. En la asociación de los factores de malignidad y presencia de la enfermedad, la prueba de chi cuadrado nos mostró una fuerte asociación; que junto a un riesgo atribuible de 2,9 indica que es más probable encontrar mayor número de características anatomopatológicas de gravedad.

La literatura medica refiere el cáncer de mama triple negativo que se presenta en el 20% de los casos donde con un pronóstico menos alentador que en el 80% donde al menos existe un receptor en el cual el tratamiento suele hacer efecto y cuyas complicaciones suelen ser menos agresivas. (8). El receptor Her2Neu se presenta en el 20% de los casos (9), el Ki67 en más del 30% (10), los de estrógeno y progesterona se dan en el 50 a 80% y del 90% de los casos. (11), (12).

De la muestra analizada las pacientes tenían un promedio de edad de 52,2 años con una edad máxima de y mínima de, mientras su desviación estándar de 10,3años. El seno más afecto fue el izquierdo en el 72% (41). Los marcadores expresados corresponden a Ki67 con 96,5%, mientras el Her2Neu con 82,5%, los receptores de estrógenos fueron de 82,5% y progesterona en un 26,3%.

Por el lado de las características de los tumores introductores, cabe mencionar que ninguno fue Multicéntrico, ni multifocal, y sin compromiso de piel/pezón o extensión ganglionar, sin metástasis. Sin embargo todos presentaron signos de necrosis en su análisis patológico y reacción inflamatoria linfocitaria; dentro de los marcadores expresados el 4% tenía

apenas un solo marcador, el 25% de ellos tenía dos receptores, 61% con tres y el 11% tenía cuatro receptores.

A pesar que los datos se encuentran en concordancia del registro de la bibliografía, cabe mencionar que la muestra es muy pequeña y que los estudios inmuno histológicos son realmente escasos en materia de acceso del público para su realización, es decir que con una muestra mayor y un protocolo de abordaje en todas las pacientes con este diagnóstico tendríamos una mayor relevancia para el análisis y magnificación del estudio a nivel regional.

## CONCLUSIONES

- La población estudiada tenía un promedio de edad de 52,2 años, con una desviación estándar de 10,1 años
- El receptor de cáncer de mama presentado más común fue el Ki67 con 96,5% que representan 55 pacientes, Her2Neu con 84,2% con 48 pacientes, Estrógeno 82,5% con 47 pacientes y de Progesterona en un 26,3% con 15 pacientes.
- La ausencia de receptores que mayormente se dio con 73,7% donde en 42 pacientes no se presentó los receptores de progesterona. En 17,5% de ellos con 10 pacientes donde se ausento el receptor de estrógeno.
- El componente intraductal extensivo se vio en 35 muestras, 12 pacientes tenían invasión vascular, compromiso ganglionar en 18 pacientes, y compromiso capsular ganglionar con 13 pacientes , mientras que necrosis y reacción inflamatoria linfocitaria en todas las pacientes
- El seno con mayor compromiso fue el izquierdo con 72% de los casos.
- Dentro de los marcadores expresados según su frecuencia, debemos entender que la gran mayoría de ellos tenía 3 receptores expresados, es decir el 61% de ellos con 35 pacientes. Con un solo receptor 2 pacientes que representan el 4%, dos receptores en 14 que representan 25%.
- En el análisis de los datos mediante tabla de 2x2 con exposición a la presencia de receptores y enfermedad a las características de gravedad, podemos mencionar que el riesgo de tener 2 o más criterios de gravedad fue de 62,85 sobre aquellos con un receptor que solo tenían un criterio de gravedad; el riesgo atribuible de tener dos o más criterios de gravedad es de 2,85%; donde es casi dos veces superior

tener dos o más criterios de gravedad que solo uno en el desarrollo de exposición

## RECOMENDACIONES

- Para próximos estudios se plantea aumentar el número de participantes en la recolección de datos, puestos que a pesar de ser una muestra pequeña brinda grandes respuestas, sin embargo para limitar el sesgo poblacional la muestra debería ser más extensa
- El empleo de fichas técnicas durante la ejecución del proyecto fue de gran ayuda, ya que se individualizo a cada paciente y sus datos recabados fueron homogéneos. Sin embargo la falta de imágenes de los mismos limita la credibilidad de los datos obtenidos, ya que no existe manera objetiva de su interpretación quedando a merced de médico que realizó el análisis anatomopatológico.
- Queda pendiente para próximos proyectos de investigación determinar la asociación de cada factor de malignidad con el número de receptores expresados. Es decir definir cuál de los marcadores patológicos se correlaciona con la ausencia o presencia de marcadores inmuno histoquimicos.

## REFERENCIAS

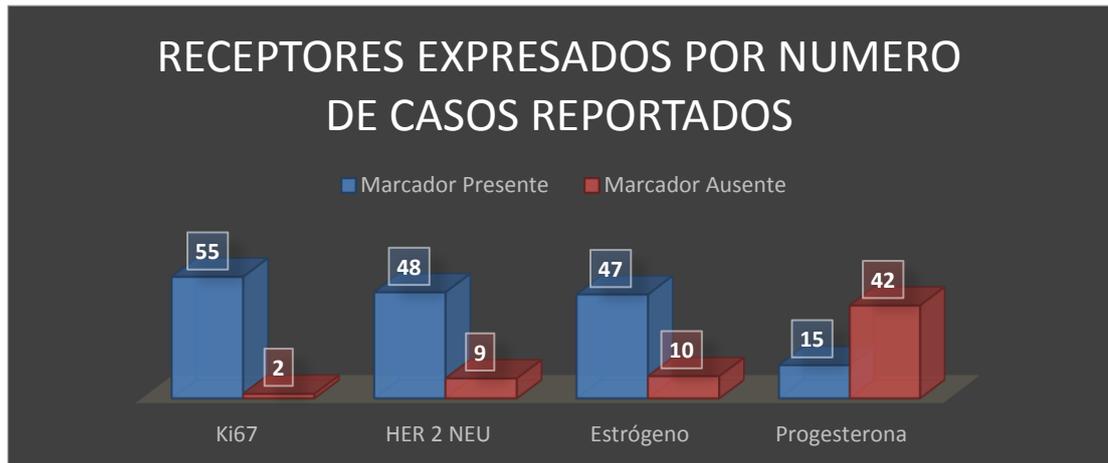
1. Sebastián Sebastián C,GMC,CCS,RCD,&GBB. Valoración de los factores pronósticos radiopatológicos del cáncer de mama triple negativo y análisis del carcinoma in situ como factor pronóstico. Radiología,. 2016; 58(4)( 283-293. ).
2. Van Poznak C SMBRCMGMGAAHDHELMLWMI. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2015 Jul; 20(JCO-2015).
3. Alejandra Herrera Munoz a FGR. Tumor neuroendocrino de la mama: presentacion de un caso y revisio´n de la literatura. ELSEVIER. 2014; Prog Obstetrica Ginecologica.
4. Nirmala Pathmanathan LLB. The prognostic value of Ki67 in systemically untreated patients with node-negative breast cancer. JCP Online First. 2014 Enero; 0:1–7.
5. Abubakar M ONDFCPAHBFBJM RBHSCMA. Prognostic value of automated KI67 scoring in breast cancer: a centralised evaluation of 8088 patients from 10 study groups.. Breast Cancer Research. 2016 Oct; 18(18(1):104).
6. Makiko Ono HT. Prognostic Significance of Progesterone Receptor Expression in Estrogen-Receptor Positive, HER2-Negative, Node-Negative Invasive Breast Cancer With a Low Ki-67 Labeling Index. Clinical Breast Cancer. 2017;; p. 41-47.

7. Mohammed H RISRROHTTGSABSBASAMS. Progesterone receptor modulates ER [agr] action in breast cancer. *Nature*. 2015 Jul ; 16(523(7560)):313-7).
8. Solar GMd, EcheGARAY A. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. *Revista Medica Herediana*. 2015;; p. 31.
9. S MTP. Marcadores de utilidad en cáncer mamario. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Regional de Valdivia.. 2001; 15: 74-79.
10. Pathmanathan N eaJC. Ki67 and proliferation in breast cancer. *Pathol*. 2013; 2013;66:512–516.
11. Colonia Ana RJ. HER-2: Un marcador molecular usado en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cancer de mama. *Rev. Med. Risaralda*. 2015; 21(1)(35-37).
12. Fleisher B CCAOS. Current advances in biomarkers for targeted therapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer: : Targets and Therapy*.. 2016; 8(183).
13. Shaikh F JQBShNMN. Correlation of Hormone Receptor and HER-2/neu Expression with Clinicopathologic Parameters in Primary Breast Tumors. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2016; 17(7)(3363).
14. Kontzoglou K1 PVKGKIAIPIKKSM. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Epub*. 2013 Enero; 84(4)(219-225).
15. Mayer Zaharia HG. CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: UNA ENFERMEDAD DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;; p. 649-656.

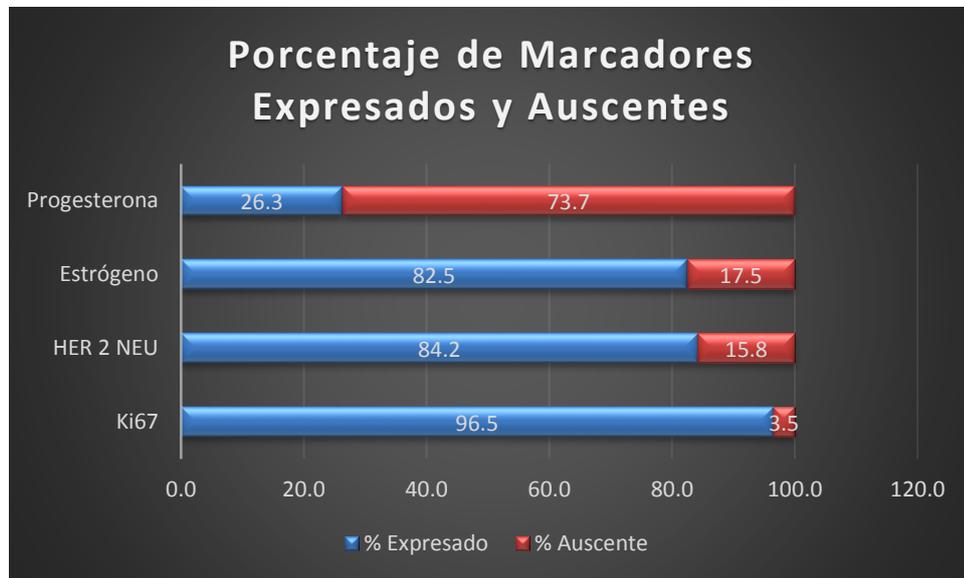
16. O. AU. Cáncer de mama. Rev. Obstet. Ginecol.- Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse. 2009; 4(3)(223-232).
17. Hadad SM JLRPPCITPLMTSTA. A prospective comparison of ER, PR, Ki67 and gene expression in paired sequential core biopsies of primary, untreated breast cancer. BMC cancer. 2016 Sep; 22(16(1):745.).
18. Tan Qx, Qin QH, Yang WP, Mo QG, Wei CY. Prognostic value of Ki67 expression in HR-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Sep 15;7(10):6862-70.
19. Petit T1, Wilt M, Velten M, Rodier JF, Fricker JP, Dufour P, Ghnassia JP. Semi-quantitative evaluation of estrogen receptor expression is a strong predictive factor of pathological complete response after anthracycline-based neo-adjuvant chemotherapy in hormonal-sensitive breast cancer. Breast Cancer Res Treat.. 2010 Nov;124(2):387-91.
20. Mamani-Cancino AD, Veloz-Martínez MG, Casasola-Busteros I, Moctezuma-Meza C, García-Cebada JM. Frequency factor Her-2/neu overexpression in patients with breast cancer. Ginecol Obstet Mex. 2014; Jun;82(6):369-76.
21. Haldosén LA1, Zhao C, Dahlman-Wright K. Estrogen receptor beta in breast cancer. Mol Cell Endocrinol. 2014 Jan 25;382(1):665-72..
22. Hagan CR, Lange CA. Molecular determinants of context-dependent progesterone receptor action in breast cancer. BMC Med. 2014 Feb 20;12:32.
23. Knutson TP1, Lange CA2. Tracking progesterone receptor-mediated actions in breast cancer. Pharmacol Ther. 2014 Apr;142(1):114-25.

## ANEXOS

**Grafico 1. Receptor Inmuno Histoquimico expresado**



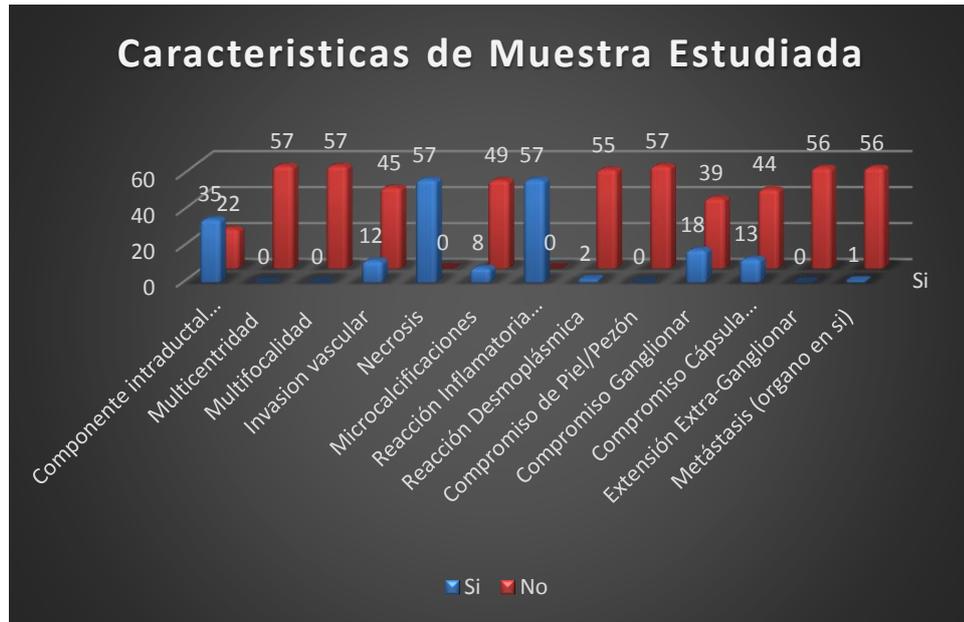
**Grafico 2. Receptor Inmuno Histoquimico expresado en porcentaje.**



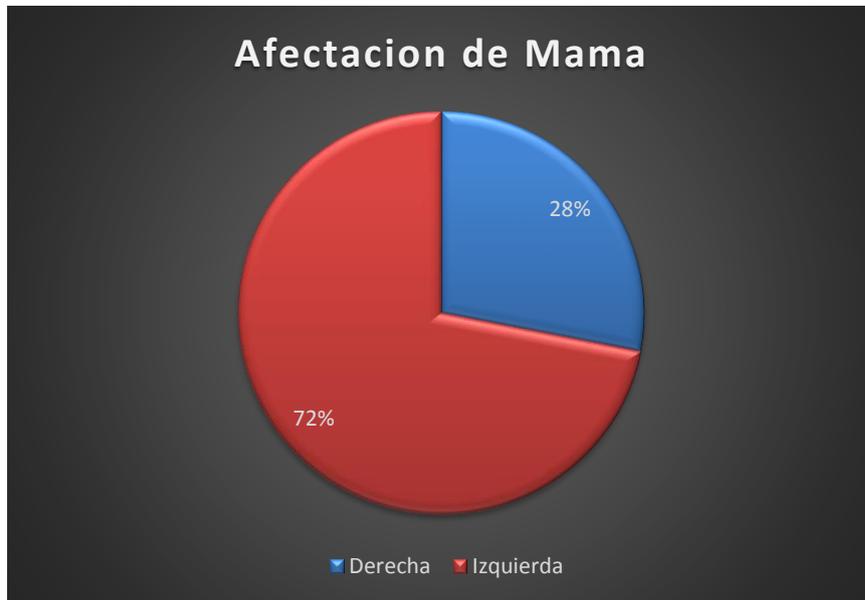
**Tabla 1. Características de los tumores en los pacientes estudiados**

Características	Si	No
Componente intraductal extensivo	35	22
Multicentricidad	0	57
Multifocalidad	0	57
Invasión vascular	12	45
Necrosis	57	0
Microcalcificaciones	8	49
Reacción Inflamatoria Linfocitaria	57	0
Reacción Desmoplásica	2	55
Compromiso de Piel/Pezón	0	57
Compromiso Ganglionar	18	39
Compromiso Cápsula Ganglionar	13	44
Extensión Extra-Ganglionar	0	56
Metástasis (órgano en si)	1	56

**Grafico 3. Características de los tumores en los pacientes estudiados**



**Grafico 4. Afectación de Mama**

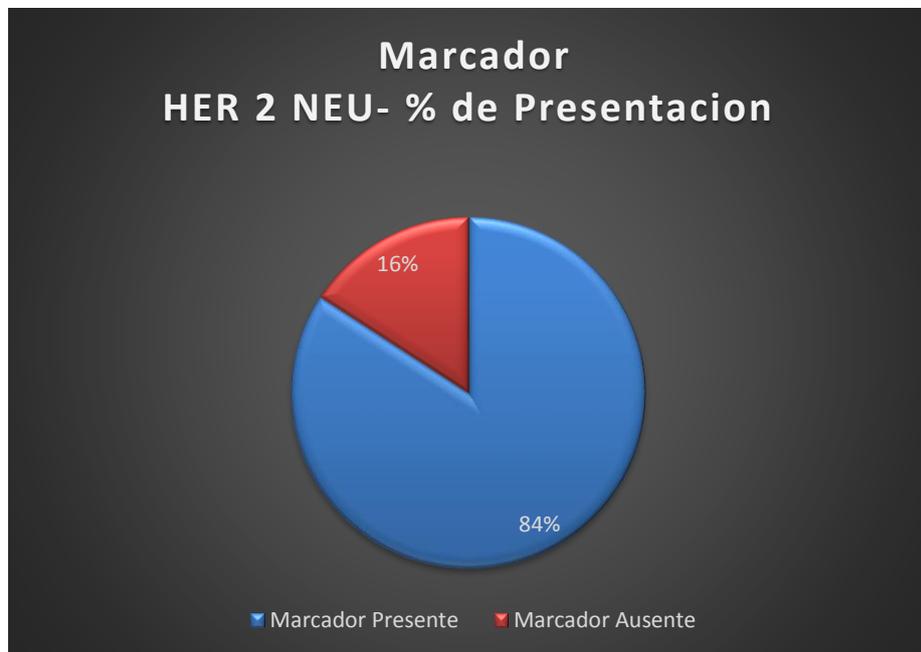


**Grafico 5. Marcador Ki67 y porcentaje representado**

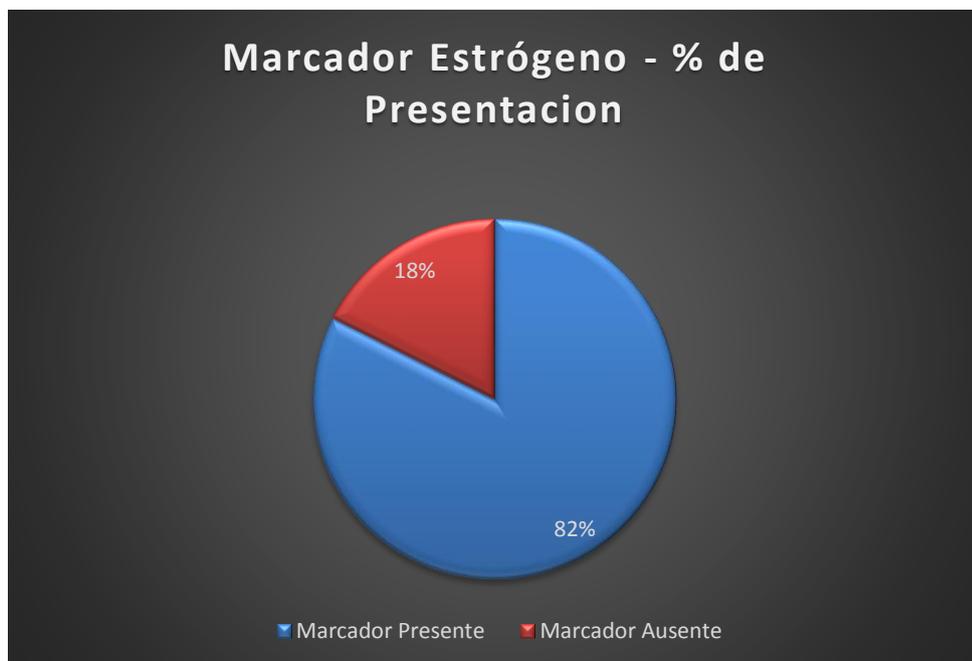


El 96 % de los pacientes tenían positivo para Ki67 como receptor

**Grafico 6. Marcador Ki67 y porcentaje representado**

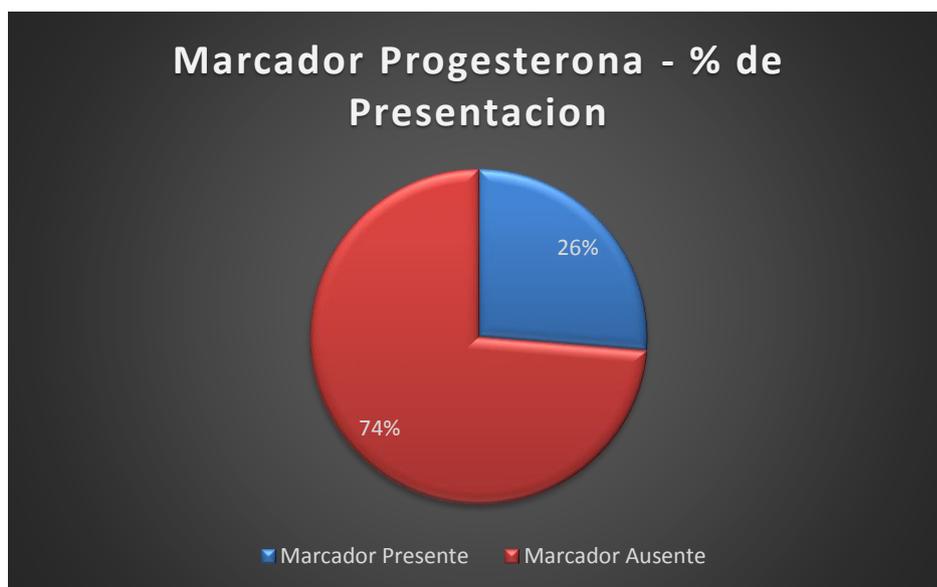


**Grafico 7. Marcador Estrógeno y porcentaje representado**



El receptor de estrógeno fue positivo en el 82% de los casos

**Grafico 8. Marcadores Progesterona y porcentaje representado**



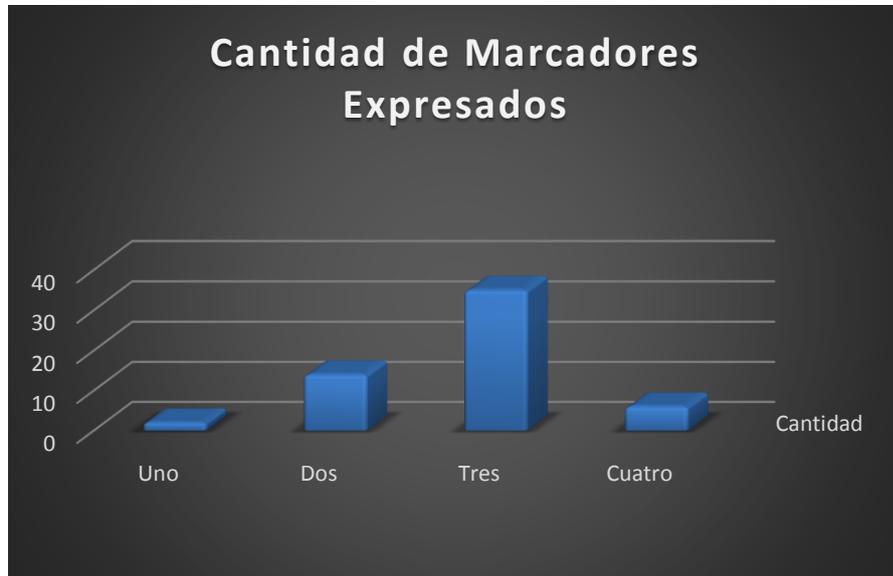
El marcador de progesterona se presentó en el 26% de los pacientes

**Tabla 3. Frecuencia de Marcadores expresados**

Marcadores Expresados	Cantidad	%
Uno	2	4
Dos	14	25
Tres	35	61
Cuatro	6	11
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

El 4% de los pacientes presento un solo marcador, el 25% con dos marcadores, 61% con tres, 11% cuatro

**Grafico 9. Frecuencia de Marcadores Expresados**



La gran mayoría de los pacientes presento 3 marcadores simultáneamente

### **Ficha de recolección de datos**

<b>Descripción Anátomo - Patológica (Colegio Americano de Patólogos)</b>	
Tamaño carcinoma invasor + componente intraductal (cms)	<b>(1-3)</b>
Grado Histológico	
Grado de Diferenciación( Grado Nuclear	
Mitosis	
Márgenes (Libres- Comprometidos)	<b>(Sí-No)</b>
Componente intraductal extensivo	
Multicentricidad	
Multifocalidad	
Invasión vascular	
Necrosis	
Microcalcificaciones	
Reacción Inflamatoria Linfocitaria	
Reacción Desmoplásmica	
Compromiso de Piel/Pezón	
Compromiso Ganglionar	
Compromiso Cápsula Ganglionar	
Extensión Extra-Ganglionar	
Metástasis	
<b>Expresión de Marcadores Inmunohistoquímicos</b>	
	Presente/Ausente Débil/Intenso Porcentaje
<b>Ki67</b>	
<b>Her2/Neu</b>	
<b>Estrógeno</b>	
<b>Progesterona</b>	



## **DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN**

Yo, **Martínez Mori Rafael Fernando**, con C.C: # 0921599205 autor/a del trabajo de titulación: **Expresión de marcadores inmunohistoquímicos en patología quirúrgica de carcinomas ductales poco diferenciados de mama. Hospital Luis Vernaza. Septiembre 2015 - Septiembre 2016** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **25 de Abril de 2017**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Martínez Mori Rafael Fernando**

C.C: **0921599205**



## **FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN**

<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	<i>Expresión de marcadores inmunohistoquímicos en patología quirúrgica de carcinomas ductales poco diferenciados de mama. Hospital Luis Vernaza. Septiembre 2015 - Septiembre 2016</i>		
<b>AUTOR(ES)</b>	<b>Martínez Mori Rafael Fernando</b>		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>	<b>Dr. Vásquez Diego</b>		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	<i>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil</i>		
<b>FACULTAD:</b>	<b>Ciencias Médicas</b>		
<b>CARRERA:</b>	<b>Medicina</b>		
<b>TITULO OBTENIDO:</b>	<b>Médico</b>		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	<b>25 de Abril de 2017</b>	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	<b>36</b>
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	<b>Ciencias de la Salud, Epidemiología, Oncología</b>		
<b>PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:</b>	<i>cáncer de mama, receptor, Ki67, Her2Neu, Progesterona, Estrógenos, Anatomopatología, mortalidad</i>		
<b>RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):</b>			
<p><i>En Ecuador 30 de cada 100,000 mujeres son diagnosticadas cada año con cáncer de mama; el 50% de estos diagnósticos se hace en etapas avanzadas de la misma patología. A pesar de los esfuerzos para reducir su mortalidad para el 2014 esta ocupa el 3 lugar como causa de muerte en mujeres según datos del INEC. Pocos Hospitales y laboratorios anatomía patológica están capacitados para el correcto procesamiento y análisis de las biopsias, en tiempos actuales donde la tecnología y medicina molecular continúan innovando, el cáncer de mama ha mostrado la presencia de receptores de superficie que garantizan un mejor manejo según las necesidades terapéuticas, con receptores Ki67, Her2Neu, progesterona y estrógeno el enfoque del tratamiento se da en relación a la presencia de los mismos en el tejido, es decir mientras más variedad de receptores se tengan mejor pronóstico, pero si estos escasean pueden convertirse en un triple negativo que ensombrece el pronóstico.</i></p>			
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>SI</b>	<input type="checkbox"/> <b>NO</b>	
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593-4- <b>92926693</b>	<b>E-mail:</b> rafaelmartinezmori@hotmail.com	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::</b>	<b>Nombre: Aguirre Martínez Juan Luis</b>		
	<b>Teléfono: +593-4-2200906 ext 1805</b>		
	<b>E-mail: juan.aguirre01@cu.ucsg.edu.ec</b>		
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>			
<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>			
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>			
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>			