

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
HISTOCITÓLOGO

“DEMOSTRACIÓN DE LA IMPORTANCIA EN LA EXPRESIÓN DE LOS  
MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA ki67 y p53 EN PACIENTES  
FEMENINAS CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA INVASOR DE MAMA”

XIMENA CAROLINA ERAZO MOREANO

DIRECTORA: MTR. NORA ALBONoz GARZÓN

QUITO, 2016

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **XIMENA CAROLINA ERAZO MOREANO**, C.I. 1722630033, autora del trabajo de graduación intitulado **“DEMOSTRACIÓN DE LA IMPORTANCIA EN LA EXPRESIÓN DE LOS MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA ki67 y p53 EN PACIENTES FEMENINAS CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA INVASOR DE MAMA”**, previa a la obtención del grado académico de **HISTOCITOLOGA** en la Escuela de Bioanálisis.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, 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 graduación 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 Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 9 de mayo de 2016



Ximena Carolina Erazo Moreano

C.I. 1722630033

# Índice

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN.....	ii
RESUMEN .....	4
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. DESARROLLO O CONTENIDO.....	7
2.1. Cáncer de Mama.....	7
2.1.1. Carcinoma <i>in situ</i> (“en el sitio”) .....	8
2.1.2. Carcinoma invasivo .....	8
2.2. Epidemiología en el Ecuador sobre el Cáncer de Mama .....	8
2.3. Métodos diagnósticos de cáncer de Mama.....	9
2.3.1. Examen físico de las mamas .....	10
2.3.2. Mamografía.....	10
2.3.3. Ecografía Mamaria.....	11
2.3.4. Resonancia magnética.....	12
2.3.5. Biopsia .....	12
2.4. Parámetros histológicos usados para valoración.....	13
2.4.1. Clasificación de TNM (Tumor – Nódulos– Metástasis) para valoración de Mama.....	13
2.4.2. Clasificación de Scarff Bloom-Richardson (SBR) para valoración de Mama ..	14
2.5. Pruebas estándar en Inmunohistoquímica (IHQ) para Cáncer de Mama .....	16
2.5.1. Receptor Estrógeno (RE) .....	17
2.5.2. Receptor Progesterona (RP).....	17
2.5.3. Receptor de membrana Her2 .....	18
2.6. Marcador Ki67 en el Cáncer de Mama .....	18
2.7. Marcador p53 en el Cáncer de Mama: .....	20
2.8. Problemática de los marcadores ki67 y p53 frente al Cáncer de Mama .....	21
3. Conclusión.....	25
Recomendación.....	26
Bibliografía .....	27
Anexos .....	31

## **RESUMEN**

El cáncer de mama es un problema que ha afectado a millones de mujeres en Ecuador, América Latina y el mundo entero. Siendo una de las enfermedades con mayor tasa de mortalidad en todo el mundo y que actualmente se utilizan métodos de detección temprana y oportuna para lesiones de la glándula mamaria como el autoexamen realizado por la misma paciente y que si hubiere alguna anomalía detectada se lo complementará con estudios de imagen que ayudarán a un mejor detalle de la lesión. Aquí se hablará de la importancia que posee en Inmunohistoquímica ki67 y p53 en el carcinoma invasor de mama como marcadores pronósticos que ayudarán a diagnosticar el avance de la lesión. Dando una gran importancia al tratamiento con una mejor respuesta ante terapias y convirtiéndose en una enfermedad que se creía mortal a una enfermedad totalmente curable en muchos de los casos. Siendo de esta manera indispensable para el médico patólogo el incorporar a su panel de pruebas de IHQ los marcadores ki67 y p53 obteniendo grandes resultados favorables para la paciente.

## **ABSTRACT**

Breast cancer is a health issue that has affected millions of women in Ecuador, Latin America and around the globe. Being one of the diseases with the highest rate of mortality worldwide. Now a days early detection for lesions in the mammary gland like women touching their breasts where a mass can be detected at early stages. In which case complementary image studies that will give further detail of the lesion. This article will talk about the importance that the immunohistochemistry ki67 and p53 as diagnostic markers of invasive breast carcinoma. Given it a great importance for the treatment with a better answer in therapies and turning a once fatal disease to one that has a total cure for some cases. Thus, is has become vital for pathologist to add into the panels of immunohistochemistry markers ki67 and p53 resulting in better outcomes for the patient.

## 1. INTRODUCCIÓN

González-Robledo *et al.*, (2010), destaca los problemas que enfrenta la actualidad sobre el cáncer de mama y el impacto que tiene a nivel mundial. Registrándose por año de seis a siete millones de casos nuevos tanto en hombres como mujeres siendo prevalente en mujeres el cáncer de mama registrada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Campuzano, 2010). Su alta tasa de mortalidad se ha incrementado cada vez mayor en países como Ecuador, Venezuela, Costa Rica, México y Colombia a diferencia de países desarrollados que han dado resultados de una tasa de mortalidad cada vez más baja. Estadísticas publicadas por la Organización Mundial de la Salud en el año 2014, establecen que el cáncer de mama afecta a varias mujeres en América Latina y el Caribe, produciendo un total de 408.200 de casos nuevos y más de 92.000 casos de muerte estimado desde el 2012 hasta el 2030, llegando al puesto número uno en el mundo y en el Ecuador con un porcentaje muy alto correspondiente al 27% de nuevos casos en cáncer y el 15% de muertes por el mismo en América Latina y el 30% de casos nuevos con un 15% de muertes por cáncer de mama en Norte América.

Datos proporcionados por el Registro Nacional de Tumores de SOLCA en el 2015 recalca que en las investigaciones realizadas en el 2010 se ha incrementado el riesgo de padecer cáncer de mama en el Ecuador, llegando a un 76% correspondiente a un Carcinoma ductal infiltrante, el 1% en carcinoma papilar, el 2% de adenocarcinomas y carcinomas mucoides, el 6% de carcinomas epiteliales y adenocarcinomas in situ en un 5%, correspondientes a casos nuevos registrados. Llegando a un incremento cada vez mayor de casos nuevos de cáncer de mama siendo de gran impacto social para países en vías de desarrollo como países ya desarrollados (González-Robledo *et al.*, 2010).

González-Robledo *et al.*, (2010), reporta ante estas cifras que se han diseñado métodos de detección temprana como la identificación de nódulos mamarios que podrían dar un diagnóstico temprano siendo una técnica utilizada desde hace mucho tiempo. Las técnicas más comunes es el examen clínico de mama realizado por una persona entrenada y capacitada, el autoexamen hecho por la propia paciente, el eco mamario y las imágenes por resonancia magnética en caso de nódulos mucho más profundos (INC, 2013). En los últimos años varios estudios han mencionado el desarrollo de técnicas como biopsias y estudios de imagen para la detección pronóstica del cáncer dando lugar a varias opciones de tratamiento y un aumento en el número de casos de pacientes que se han salvado (Chaves, 2014). Tomando en consideración la elevada tasa de cáncer de mama en el país y en el resto del mundo se

debe tomar más importancia a la técnica de Inmunohistoquímica aplicada actualmente dentro de ellas el uso Ki67 y p53 como marcadores tumorales pronósticos de cáncer. Los resultados obtenidos han permitido emitir recomendaciones que han ayudado y ayudarán en gran medida a mejorar el pronóstico de cáncer de mama. La técnica de Inmunohistoquímica (IHQ) se ha convertido en un gran avance para la oncología llegando a incorporar esta técnica junto con los marcadores tumorales a los beneficios que posee el paciente dentro de su plan de salud (Campuzano, 2010). En los hospitales y centros de investigación del cáncer es muy común el uso de los marcadores tumorales como p53 (gen supresor de tumores) y ki67 (proteína que interviene en la proliferación celular normal) para detección del grado de invasión de una lesión mamaria sirviendo de ayuda a la detección en pacientes con alto riesgo de invasión, expansión y progresión del carcinoma de mama (Venetia *et al.*, 2011).

Kobayashi *et al.*, (2013), establecen que el uso de los marcadores ki67 y p53 han ayudado en gran medida a la detección del grado de invasión del tumor en cánceres humanos y dada esta investigación se ha enfocado en su expresión en el carcinoma invasor de mama. Sabemos que al analizar una placa de tejido mamario previamente diagnosticado como positivo, se realiza la técnica de IHQ (Inmunohistoquímica) donde se utiliza un cromógeno que ayudará al diagnóstico y precisar en qué fase de proliferación o cuanto ha avanzado el cáncer. De esta manera se reflejarán dos colores, azul “positivo” y café “negativo”.

Varios estudios han demostrado la utilidad de marcadores inmunohistoquímicos como ki67 y p53 como marcadores pronósticos de cáncer de mama (López, 2011). Al evaluar e interpretar la expresión de ki67 y p53 en el cáncer invasor de mama se logrará definir el grado de la lesión y su efectividad pronóstica, asegurando un tratamiento eficaz y oportuno para que la paciente pueda gozar de una calidad de vida sabiendo que su enfermedad está siendo tratada correctamente (Kobayashi *et al.*, 2013). Estableciendo que el uso en conjunto de estos marcadores ha facilitado la detección del grado del tumor de acuerdo a su índice de marcaje considerándose por ello como factores pronósticos de cáncer de mama (Kobayashi *et al.*, 2013). Siendo también que Panal *et al.*, (2014), tiene como objetivo en esta investigación analizar la correlación de los biomarcadores que se usan para detectar carcinoma de mama demostrando la importancia que poseen los marcadores ki67 y p53 en la IHQ (Inmunohistoquímica) al expresarse y desempeñando a la vez un importante papel como marcadores pronósticos y predictivos que ayudarán a un diagnóstico más eficaz y precoz (Campuzano, 2010; Ocaña *et al.*, 2014).

## 2. DESARROLLO O CONTENIDO

### 2.1. Cáncer de Mama

El cáncer de mama se ha convertido en una problemática mundial por su alto índice de mortalidad, pero para entender mejor el origen del cáncer es importante saber que la glándula mamaria cumple la función de secreción, síntesis y eyección de leche y que está estrechamente ligado al embarazo y parto (Tortora & Derrickson, 2013). Se encuentra formado externamente por el pezón que contiene los conductos galactóforos rodeados por la areola. Internamente se encuentra compuesta de 15-20 lóbulos formado por lobulillos que al agruparse se los llama alveolos, rodeados por células mioepiteliales (Tortora & Derrickson, 2013).

El organismo está compuesto por millones de células que constantemente se encuentran en división desde el nacimiento hasta la vejez, pero desde la etapa adulta las células solamente se dividen para cumplir su ciclo celular y reemplazar las células que ya no cumplen su función (Society, 2011). La glándula mamaria está compuesta histológicamente por células mioepiteliales que se encuentran rodeando los acinos sobre la membrana basal. Compuesto por un estroma que está formado por tejido interlobulillar que es simplemente un tejido conectivo fibroso denso acompañado por células adiposas o grasas y el tejido conectivo intralobulillar que rodea los acinos de los lobulillos de la glándula mamaria (González & Ugalde, 2012).

Cuando existe una proliferación o crecimiento descontrolado y exacerbado de las células con alguna alteración da origen a una neoplasia. En la cual las células no cumplen con su ciclo normal llegando a convertirse en células lábiles, es decir, que se encuentran en constante división o replicación celular. Se le denomina carcinoma al cáncer que se origina en el epitelio del órgano. Existen dos tipos de carcinoma ductal de mama, el carcinoma *in situ* que significa que no es invasivo y está “en su sitio” y el carcinoma *invasivo*, como su propio nombre lo dice invade a otros tejidos de forma acelerada y agresiva (Society, 2011).

### 2.1.1. Carcinoma *in situ* (“en el sitio”)

Komen (2012), define el carcinoma *in situ* o DCIS (Ductal Carcinoma *in situ*) como una proliferación exacerbada de células en el lugar donde se originan. Donde *in situ* proviene del significado “en el sitio” que quiere decir que no han invadido aún su estroma (tejido que lo rodea). Las células neoplásicas crecen y se multiplican dentro de los conductos mamarios sin atravesar la membrana basal del tejido (Cárdenas *et al.*, 2013).

### 2.1.2. Carcinoma invasivo

Se denomina carcinoma invasivo cuando el cáncer ha invadido o está invadiendo con rapidez al estroma (tejido circundante) del órgano de origen a partir de los lobulillos o conductos mamarios, dando como resultado un aumento en la predisposición de invadir a ganglios linfáticos (Komen, 2012). Este tipo de carcinoma invasivo se lo diferencia con el término Metástasis, cuando es invasivo solo se expande en el mismo órgano pero cuando se habla de un cáncer metastásico las células proliferan e invaden de una manera más agresiva desprendiéndose del tumor y extendiéndose a otros órganos cercanos o lejanos por vía hematológica o linfática (Komen, 2012).

## 2.2. Epidemiología en el Ecuador sobre el Cáncer de Mama

En el estudio realizado por el Hospital Solón Espinoza Ayala (SOLCA), bajo la epidemiología del cáncer en Quito publicada en el 2014 señala que desde el período de 2006-2010 el cáncer de mama ocupada uno de los lugares más altos de incidencia en nuestro país. Con un aumento del 25% incrementando sustancialmente cada año, convirtiéndose en un problema social por su alto índice de cáncer de mama tras el paso del tiempo. Teniendo una incidencia del 35% en la ciudad de Quito, seguido con el 34.7 % en Guayaquil y en Loja con el 32% (Cueva & Yépez, 2014).

Bajo estas cifras muy alarmantes y con la estrecha relación e influencia de factores hormonales y externos que intervienen en la predisposición de contraer un cáncer se han

descrito algunas de ellas como el sobrepeso, desordenes hormonales, ingesta de anticonceptivos, entre otros; llegando así a un nivel muy elevado de contraer cáncer de mama (Cueva & Yépez,2014). Pero bajo el registro proporcionado por el Ministerio de Salud Pública se han registrado en el año 2013 por el INEC un total de casos de 513 muertes por cáncer de mama. Siendo una de las enfermedades con mayor mortalidad no solo en nuestro país sino en el mundo entero con una incidencia más alta a partir de los 65 años de edad (MSP, 2012).

Cueva & Yépez en el 2014 recalca que en nuestro país ha disminuido la incidencia de cáncer de un 71.1% en los años de 1986-1990 a 87.3% en los años del 2006-2010 en hombres y en mujeres ha mejorado de 72.5% a 87.7%.Que a comparación de otros países desarrollados la incidencia es mucho mayor que en nuestro país ocupando el primer lugar Bélgica y Quito encontrándose en el puesto 56 entre 70 países. En la cual destaca un gran desarrollo en las campañas y sistemas de prevención en salud dando gran importancia al continuo avance de atención para el paciente.

El Ministerio de Salud Pública en su página web destaca que Ecuador en los últimos años ha implementado las facilidades de acceder a tratamientos contra el cáncer. Invirtiendo millones de dólares en pruebas diagnósticas que ayudarán a los pacientes con su enfermedad sabiendo que sus costos son muy altos para que la persona pueda costearse su propio tratamiento.

### **2.3. Métodos diagnósticos de cáncer de Mama**

Mediante publicaciones realizadas por los autores de esta investigación recalcan la gran importancia que posee la inmunohistoquímica al utilizar los marcadores ki67 y p53 en el cáncer de mama. Y su gran incidencia en nuestro medio tanto en América Latina como en el mundo entero mediante la identificación del estadio o progresión del tumor ha complementado la expresión de estos marcadores de proliferación celular logrando un aporte a la ciencia para conocer un tratamiento más oportuno. En los últimos años varios estudios han mencionado la importancia de técnicas complementarias de detección del cáncer dando lugar a varias opciones de tratamiento y salvando vidas (Chaves, 2014).En las cuales se encuentran:

### 2.3.1. Examen físico de las Mamas

Este método diagnóstico consiste en una exploración o palpación manual de las mamas donde se busca la presencia de nódulos o bultos extraños. El médico revisa delicadamente la mama y si encontrara alguna anomalía poder identificarlo con exactitud y no confundirlo con algún cambio en las mamas que puede pasar desapercibido por la paciente. El 20% de los casos son diagnosticados por el examen físico de las mamas y que muchas veces la mamografía no las detecta (BREASTCANCER, 2013).

Se recomienda que a partir de los 20 años hasta los 40 años de edad la mujer debe realizarse un examen físico de mama por un médico entrenado cada 3 años según la Sociedad Americana del Cáncer. Y mujeres mayores de 40 años deben realizarse la prueba cada año complementándolo con una mamografía (BREASTCANCER, 2013).

### 2.3.2. Mamografía

La mamografía se basa en comprimir la mama entre dos placas que a su vez se encuentra conectado a una cámara en la cual realiza tomas de la mama en diferentes ángulos para un mejor diagnóstico. Para algunas mujeres esta prueba suele ser un poco dolorosa pero para la mayoría de mujeres solo sienten un poco de incomodidad. Esta prueba dura alrededor de 20 minutos y la paciente se encontrará expuesta a una mínima radiación sin perjudicar su salud (BREASTCANCER, 2013).

La mamografía es una de las técnicas más utilizadas para diagnosticar el cáncer de mama mediante la identificación de masas o nódulos mamarios por medio de una fotografía radiográfica de la glándula mamaria. Esta técnica es reconocida por los médicos por ser muy precisa con gran ayuda no solo en el diagnóstico de cáncer sino también en el beneficio que proporciona esta técnica para realizar una evaluación y seguimiento del estado del cáncer en pacientes que ya lo han padecido pudiendo llevar un control de la enfermedad (BREASTCANCER, 2013). Siempre es importante complementarlo con el examen físico realizado por la paciente ya que posee un 55% de efectividad de encontrar anomalías mamarias y la mamografía posee un 45%, de efectividad de los cuales solo el 10% de todos los casos presentará algún proceso maligno, donde se procederá a solicitar una biopsia si fuesen positivos (SAMES, 2010). Es muy importante que este examen se realicen mujeres

pasados los 40 años de edad o cuando se sospeche de alguna lesión o anomalía en la glándula mamaria (BREASTCANCER, 2013).

### 2.3.3. Ecografía Mamaria

Esta técnica se la realiza mediante un ultrasonido que envía altas ondas sonoras a través de la mama reflejándose como una imagen a través de una pantalla. Cuando se ha detectado nódulos o bultos sirve de ayuda para guiar punciones o biopsias gracias a su precisión diagnóstica y su rango de error menor al 10% que han ayudado en gran medida a la detección precisa de la lesión (Álvarez-Hernandez *et al.*, 2014; SAMES, 2010).

Esta técnica no se usa para detectar si un nódulo es cáncer o no simplemente es complemento de otros métodos, en la cual al detectar una masa o bulto la ecografía ayudará a diferenciar si una lesión es quística o sólida. Cuando se dice que la lesión es quística sus bordes se observan regulares de contornos delimitados pueden ser redondos u ovales y tienden a ser móviles. Una vez que el quiste haya crecido demasiado producirá dolor a la paciente en donde el médico procederá a puncionar el líquido para estudio citológico. Si la lesión es sólida también presentará bordes bien definidos, forma oval y móvil que al momento de la punción se observará un material denso, consistente y que será enviado a laboratorio para su estudio citológico, siendo un gran complemento para la mamografía (Álvarez-Hernandez *et al.*, 2014; Pavón-Hernández, *et al.*, 2012).

Es recomendable que antes de los 30 años de edad la mujer deba realizarse una ecografía en lugar de una mamografía ya que por la edad se puede confundir con una lesión mamaria debido a que las mamas de una mujer joven tienden a ser densas y con gran cantidad de glándulas mamarias que confunden fácilmente con una lesión que a comparación con una mujer adulta sus mamas están compuestas mayoritariamente por grasa y son más fáciles de evaluar (BREASTCANCER, 2013).

#### 2.3.4. Resonancia magnética

Esta técnica se basa en la utilización de ondas que junto con imanes proyectan una imagen transversal de la glándula mamaria y su estructura interna en tres dimensiones, esta técnica no usa radiación a comparación de la mamografía. Se la utiliza para saber con más detalle las características de una lesión que se ha detectado por mamografía y que no se puede diferenciar muy bien y que también ayuda a saber si la enfermedad posee o no una recurrencia en el cuerpo de la paciente (BREASTCANCER, 2013). Antes del análisis se puede inyectar una solución de contraste que facilitará la identificación del órgano con cáncer pero para poder inyectar esta solución es importante saber si la paciente no poseen problema de tipo renal (BREASTCANCER, 2013).

Se la usa muy frecuentemente para el diagnóstico de lesiones en mujeres con mamas densas o si poseen prótesis mamarias que se encuentren bien, posee un alto nivel al detectar lesiones en personas jóvenes con alto riesgo de contraer cáncer de mama genéticamente (Álvarez-Hernandez *et al.*, 2014). Una de las ventajas de la resonancia magnética es detectar imágenes muy específicas y con gran detalle sin necesidad de usar radiación o rayos X que pueden ser perjudiciales para la salud (RSNA, 2015).

#### 2.3.5. Biopsia

Esta técnica se basa en obtener un pedazo del tejido de una zona específica del órgano que se sospeche de cáncer tanto por ecografía, resonancia o por algún otro examen físico y llevarlo al laboratorio para procesarlo y observarlo al microscopio. El médico patólogo será quien confirme la presencia o ausencia de cáncer y si existiera un cáncer procederá a detallar las características del corte histológico mediante un informe (BREASTCANCER, 2013).

Cuando se realiza una biopsia quirúrgica lo que se desea es obtener material para el estudio histológico y saber que tan agresivo es, si el tumor o la masa es muy grande se realiza una biopsia incisional sacando una parte del tejido y llevando a estudio o si no es muy grande se saca todo el material a estudiar y se realiza una biopsia excisional pero siempre tratando de realizar la biopsia lo menos invasivo que se pueda para la paciente. Otra técnica que no es invasiva y es muy usada es la biopsia por aguja fina, en la cual se introduce la aguja guiada

por eco si es necesario y se realizar varios pinchazos tratando de obtener la suficiente cantidad de muestra de la mama (Álvarez-Hernandez *et al.*, 2014 ; BREASTCANCER, 2013).

## **2.4. Parámetros histológicos usados para valoración**

Es importante saber que existen parámetros de valoración clínica que fueron mencionadas anteriormente como son la mamografía, ecografía, biopsia entre otros. Y parámetros de valoración patológica que nos ayudan a saber con exactitud el comportamiento del tumor y si ha invadido o no a tejidos circundantes, mediante las siguientes clasificaciones:

### **2.4.1. Clasificación de TNM (Tumor – Nódulos– Metástasis) para valoración de Mama**

Según la clasificación de TNM los tumores de cáncer de mama se lo diagnostican de acuerdo al grado de avance que tenga, y se los clasifica así:

Dentro de la clasificación de T (Tumor primario) se encuentran que Tx es igual a un tumor que no se pudo evaluar, mientras que Tis significa que el tumor se encuentra *in situ* y que no ha invadido aún la membrana basal del órgano. T1 es cuando el tumor posee un tamaño menor o igual a 20 milímetros. T2 el tumor posee un tamaño mayor a 20 milímetros pero con un tamaño menor o igual a 50 milímetros. T3 el tumor ha crecido y posee un tamaño mayor a 50 milímetros. T4 es cuando el tumor ya se está comportando más agresivo y ya invade otros órganos de manera directa y su tamaño es variable (Arce *et al.*, 2011).

Dentro de la clasificación de N(Ganglios o Nódulos) se observa que en Nx no se ha podido evaluar ningún ganglio y que N0 no se observa metástasis a ganglios regionales. N1 ya la metástasis ha avanzado de uno a tres ganglios regionales. N2 la metástasis ya se encuentra de 4 ganglios regionales o más (Arce *et al.*, 2011).

Dentro de la clasificación M (Metástasis) M0 demuestra que aún no existe metástasis a distancia pero cuando es M1 significa que el tumor se ha diseminado y hay una metástasis a distancia así como se indica en la siguiente tabla (Arce *et al.*, 2011).

**Tabla 1. Clasificación Tumor primario - Nódulos – Metástasis (TNM) para valoración de Mama**

<b>T</b> <b>(Tumor Primario)</b>	Tx	No se pudo evaluar.
	Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
	T1	Tumor $\leq$ 20mm.
	T2	Tumor $>$ 20mm pero $\leq$ 50mm.
	T3	Tumor $>$ 50mm.
	T4	Tumor de cualquier tamaño pero se encuentra invadiendo a otros órganos de manera directa.
<b>N</b> <b>(Ganglios)</b>	Nx	No se puede evaluar ganglios.
	N0	Sin metástasis a ganglios regionales.
	N1	Metástasis de 1-3 ganglios regionales.
	N2	Metástasis de 4 o más ganglios regionales.
<b>M</b> <b>(Metástasis)</b>	M0	Sin metástasis a distancia.
	M1	Presencia de metástasis a distancia.

Fuente:(Arce et al., 2011).

#### 2.4.2. Clasificación de Scarff Bloom-Richardson (SBR) para valoración de Mama

Dentro de esta clasificación es importante dividirla por tres partes la primera parte es la Formación de túbulos en la cual posee tres calificaciones donde la calificación uno, el tumor se encuentra formado por túbulos del 75% o más. La calificación dos, el tumor se encuentra formado por túbulos del 10-75% y la calificación tres, el tumor posee menos del 10% de formación de túbulos.

La segunda parte de esta clasificación se encuentra el grado nuclear, en la cual posee tres calificaciones. La calificación uno el núcleo es pequeño, uniforme, membrana regular, cromatina densa. Calificación dos el núcleo es de tamaño y forma ligeramente agrandada, presencia de nucléolos poco visibles. Calificación tres el núcleo es de tamaño y forma

visiblemente agrandada, membrana irregular, presencia de más de dos nucléolos prominentes y bien marcados con cromatina gruesa.

La tercera y última parte es el número de mitosis, en la cual la calificación uno el tumor se observa con menos de diez mitosis en diez campos con mayor actividad mitótica. Calificación dos se observa que las células neoplásicas poseen de diez a 20 mitosis en diez campos con mayor actividad mitótica. Y la calificación tres se observa más de 20 mitosis en diez campos con mayor actividad mitótica (Arce, *et al.*, 2011). Como se indica en la siguiente tabla.

**Tabla 2. Clasificación Scarff Blom Richardson (SBR) para valoración de Mama**

<b>Formación de túbulos</b>	<b>Calificación de 1</b>	El tumor se encuentra formado del 75% o más de túbulos.
	<b>Calificación de 2</b>	El tumor se encuentra formado del 10% al 75% de túbulos.
	<b>Calificación de 3</b>	El tumor tiene menos del 10% formado por túbulos.
<b>Grado nuclear</b>	<b>Calificación de 1</b>	Núcleo pequeño, uniforme, membrana regular, cromatina densa.
	<b>Calificación de 2</b>	Núcleo de tamaño y forma ligeramente agrandada, presencia de nucléolos poco visibles.
	<b>Calificación de 3</b>	Núcleo de tamaño y forma visiblemente agrandada, membrana irregular, presencia de más de dos nucléolos prominentes y bien marcados, cromatina gruesa.
<b>Número de mitosis</b>	<b>Calificación de 1</b>	Menos de 10 mitosis en 10 campos con mayor actividad mitótica.
	<b>Calificación de 2</b>	De 10 a 20 mitosis en 10 campos con mayor actividad mitótica.
	<b>Calificación de 3</b>	Más de 20 mitosis en 10 campos con mayor actividad mitótica.

Fuente: (Cárdenas *et al.*, 2013).

Bajo el artículo hecho por Cárdenas *et al.*, (2013), se debe reportar a cada parámetro por separado y así clasificarlo de acuerdo a qué grado pertenece y donde se detalla que Grado 1: de 3-5 puntos, Grado 2: de 6-7 puntos y Grado 3: de 8-9 puntos. De esta manera saber la afectación del tumor que repercute sobre la paciente (Cárdenas *et al.*, 2013).

## **2.5. Pruebas estándar en Inmunohistoquímica (IHQ) para Cáncer de Mama**

La técnica de IHQ es simplemente una reacción antígeno-anticuerpo para detectar el origen celular que está produciendo la patología y la reacción que posee, en este caso con la utilización de ki67 y p53 como marcadores tumorales de proliferación celular (Rodríguez *et al.*, 2013). Los marcadores tumorales según Ocaña *et al.*, (2014), son sustancias secretadas por el organismo sea por células normales o por células tumorales, que al existir una proliferación exacerbada de estos marcadores es muy probable que sea por la existencia de un tumor. Gracias a la histopatología junto con la inmunohistoquímica han podido llegar a un diagnóstico y tratamiento más certero con el cáncer de mama y otras neoplasias, siendo de gran ayuda para la paciente y su enfermedad (Imigo *et al.*, 2011).

Dentro del panel de mama, los marcadores que también se utilizan en IHQ es la evaluación de receptores estrógeno y progesterona para determinar el tipo de terapia para la paciente y el pronóstico de la enfermedad (Gervasoni *et al.*, 2010). Dada la investigación hecha por Shokouh *et al.*, (2015), destaca la importancia del uso de los marcadores ki67 y p53 en la verificación del estadio de la neoplasia sabiendo que son usados a diario por el médico patólogo, en la cual mientras más elevado se encuentre ki67 habrá una sobreexpresión de Her2 y p53, por lo tanto la agresividad del tumor aumentará.

Actualmente los oncólogos prefieren realizar Herceptest para valorar un tratamiento con Herceptín, obteniendo buenos resultados y avalados en el 2014 por la FDA (Food and Drug Administration), por tener resultados muy bajos de falsos positivos y una reacción favorable al tratamiento por parte de los pacientes. Existen factores importantes para determinar la respuesta a una terapia hormonal y que actúan como factores predictivos y pronósticos para el cáncer de mama, y estos son: el Receptor de Estrógeno, Receptor de Progesterona y el receptor de membrana Her-2 (Gervasoni *et al.*, 2010).

### 2.5.1. Receptor Estrógeno (RE)

El receptor estrógeno induce al crecimiento de células epiteliales presentes en la glándula mamaria y la proliferación celular en el útero, trompas de Falopio, epitelio vaginal y la producción de hormona durante el embarazo (Gervasoni *et al.*, 2010; Locia *et al.*, 2013).

Cuando se presenta una neoplasia el receptor estrógeno se expresa con niveles muy elevados y se dice que es RE+ (Receptor Estrógeno positivo) donde el paciente tendrá un tratamiento hormonal en el cual se usa antiestrógenos para bloquear la producción de la hormona la cual está produciendo la patología. Se dice que cuando es RE+ posee características bien diferenciadas, con pocas células proliferativas y sin características muy aberrantes la cual ayudará a una buena respuesta al tratamiento, pero si el paciente es RE- (Receptor Estrógeno negativo) tendrá características más aberrantes, indiferenciadas y con una proliferación celular muy alta, la cual no responderá al tratamiento con antiestrógenos (Santillán-Benítez *et al.*, 2013).

### 2.5.2. Receptor Progesterona (RP)

El Receptor Progesterona (RP) al estar presente se activa e induce a la proliferación, siendo sintetizados por el tejido sensible a los estrógenos, en este caso la glándula mamaria (Gervasoni *et al.*, 2010). La expresión del RP se le atribuye a la presencia de estrógeno por esta razón se evidencia que en la mujer premenopáusica existe mayor expresión o concentración del receptor progesterona que en una mujer posmenopáusica (Santillán-Benítez *et al.*, 2013).

Cuando se realiza una inmunohistoquímica siempre los resultados van a la par con RE y RP en los cuales también se puede evidenciar un ligero aumento en la expresión del RP a comparación del RE; por este motivo el receptor progesterona suele dar falsos negativos cuando se encuentran en la fase lútea del ciclo menstrual, donde la progesterona se encuentra normalmente elevada por lo tanto puede ocultar la presencia de células neoplásicas (Santillán-Benítez *et al.*, 2013).

### 2.5.3. Receptor de membrana Her2

El receptor Her2 interviene en el correcto funcionamiento de la glándula mamaria donde se expresa normalmente pero al haber un pequeño porcentaje de células anómalas, se sobreexpresarán generando miles de copias de sí mismo creando una replicación descontrolada y originando una neoplasia (BREASTCANCER, 2013). Se dice que al ser Her2 positivo la lesión tiende a ser más expansiva y con alto índice de volver a aparecer (BREASTCANCER, 2013). Una vez detectado la presencia del receptor Her2 por inmunohistoquímica se logrará establecer inmediatamente el tratamiento con tamoxifeno a la paciente logrando resultados óptimos y muy favorables (Santillán-Benítez *et al.*, 2013).

Bajo los estudios de Santillán-Benítez *et al.*, (2013), el paciente al ser RE(+) y RP(+) será resistente al tratamiento con tamoxifeno. De esta manera cumplen un papel crucial en el cáncer, que al estar presentes estos receptores de estrógeno y/o progesterona en las células tumorales, expresarán estrógeno y progesterona respectivamente que dará lugar a la proliferación de estas células tumorales e inducir la aparición del cáncer (Gervasoni *et al.*, 2010). Laurinavicius *et al.*, (2015), destaca que en la actualidad deben complementarse los marcadores que se usan en inmunohistoquímica como Her2, Receptores Estrógeno, Progesterona, Ki67 y p53 para el cáncer de mama proporcionando un resultado más confiable.

## 2.6. Marcador Ki67 en el Cáncer de Mama

Panal *et al.*, (2014), describe que el marcador ki67 se encuentra en el brazo corto del cromosoma 10, siendo una de sus funciones principales el intervenir normalmente en la proliferación celular en la fase de mitosis pero no interviene en células que no se replican o en G0. Teniendo una estrecha relación con otros marcadores IHQ (Inmunohistoquímicos) de proliferación celular que ayudarán a predecir el grado de proliferación celular y expansión de las células neoplásicas. Cuando ki67 posee altos niveles de expresión se lo relaciona directamente con un peor pronóstico ya que existe una proliferación descontrolada de las células, pero a su vez al estar elevado ayuda a un buen tratamiento por quimioterapia, basándose en las características se lo puede clasificar como un marcador predictivo en la cual

sus altos niveles determinarán una mejor respuesta a la quimioterapia, o como marcador pronóstico que al elevarse aumentará la posibilidad de tener una recaída en etapas tempranas sin importar si posee o no afectación axilar; de esta manera aportar a un mejor diagnóstico y tratamiento de la paciente (Panal *et al.*, 2014).

Panal *et al.*, (2014), toma muy en cuenta la edad de la paciente, el tamaño de la neoplasia (# de mitosis), si posee o no afectación ganglionar, si hay o no presencia de receptores hormonales, sobreexpresión de Her2 y tipo histológico. Sin embargo, la gran utilidad de medir la proliferación celular del tumor usando el marcador ki67 que todavía no se lo cataloga como independiente, estudios aseguran que si ki67 se complementa con los marcadores clásicos ayudará en gran medida a una mejor precisión al momento del diagnóstico y poder saber con exactitud cuál será la reacción de la paciente ante un tratamiento (Panal *et al.*, 2014).

Gerson *et al.*, (2014), destaca que al realizar la técnica de IHQ (Inmunohistoquímica) en los cortes histológicos usando el marcador ki67 tendrá un alto nivel de expresión con referencia para su reporte el porcentaje de núcleos celulares teñidos de color café como positivo y azul negativo. Bajo el estudio de Feng-yan *et al.*, (2014), califica a ki67 como uno de los biomarcadores más confiables y certeros para el médico patólogo al momento de detectar una proliferación celular de manera anormal. De esta manera se lo ha ligado estrechamente con la expansión e infiltración del cáncer de mama por sus altos niveles de expresión siendo más agresivo para una invasión y metástasis (Feng-yan *et al.*, 2014).

Feng-yan *et al.*, (2014), demuestra que si ki67 posee elevados niveles de expresión con ganglios axilares negativos tendrá un peor pronóstico; ya que mediante investigaciones realizadas la expresión de ki67 puede variar dependiendo de la etnia o raza. Dando como resultado de esta investigación que ki67 es muy útil en la práctica diaria ya que proporciona una información muy importante al momento de dar un diagnóstico y saber con certeza como está evolucionando la lesión. Se han realizado propuestas para que se unifique a ki67 como uno de los marcadores estándar en IHQ (Inmunohistoquímica) pedidos por los médicos patólogos los cuales se encuentran: Receptor Progesterona, Receptor Estrógenos, E-caderina, Her2, p53 y ki67 (Panal *et al.*, 2014).

## 2.7. Marcador p53 en el Cáncer de Mama:

Sánchez *et al.*,(2014), describe que p53 es un oncosupresor, es decir un gen supresor de tumores que se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 17, siendo una proteína altamente correlacionada con las neoplasias debido a alteraciones genéticas, en las cuales al existir una replicación anómala, p53 interviene frenando la replicación, repara el daño y vuelve activar el ciclo con normalidad asegurando una división sin ningún daño en las células. En el ciclo celular p53 interviene como regulador del ciclo en la fase S (Síntesis), inductor de la apoptosis produciendo un control de las células y que no exista una replicación sin control o freno y en la reparación del ADN celular deteniendo la síntesis y evitando la fosforilación de proteínas (Robbins & Cotran, 2010; Sánchez *et al.*, 2014).

Sin duda Sánchez *et al.*,(2014),destaca que la tercera parte de los carcinomas de mama se deben a una mutación del gen p53 teniendo un mal pronóstico. Se han realizado investigaciones sobre p53 y su comportamiento frente a la neoplasia, recalando que en una neoplasia benigna p53 no se expresa. Pero no hay duda que lo relacionan en su participación en fases tardías del desarrollo del cáncer y más específicamente se presenta cuando existe una metástasis ganglionar (Sánchez *et al.*, 2014).

Estudios de genética y biología molecular al momento de diagnosticar un carcinoma invasor de mama es importante saber si su comportamiento será favorable o desfavorable para la paciente. Se observa algunos factores o parámetros que nos ayudarán a saber el tipo de lesión que existe como el tamaño del tumor y el estadio de los ganglios axilares que serán de gran importancia para la paciente y que determinarán un tratamiento o terapia a tiempo, sea radioterapia, quimioterapia o terapia hormonal(Sánchez *et al.*, 2014). De esta manera se realiza la prueba del ganglio centinela ya que posee una exactitud del 95% de los casos. Para tener un mejor manejo y control de la enfermedad se sabe que mientras la enfermedad tenga un estadio o etapa avanzada esta prueba será muy efectiva y muy segura para encontrar la presencia de un carcinoma(Sánchez *et al.*, 2014).Dando como resultado de esta investigación quep53 es catalogado como un marcador predictivo en ganglios axilares metastásicos pero también usado en lesiones tempranas o carcinomas *in situ* (CIS) para conocer el nivel de agresividad que tendrá el carcinoma al sobreexpresarse y disminuyendo a su vez el nivel de vida de la paciente a 5 años con un porcentaje del 28-40% (Sánchez *et al.*, 2014).

## 2.8. Problemática de los marcadores ki67 y p53 frente al Cáncer de Mama

Los usos más importantes que poseen los marcadores tumorales son: ayudar a detectar un estadio o etapa temprana que tenga la lesión, se lo usa comúnmente para diferenciarlo con otros diagnósticos clínicos dados, sirve para evaluar si el tratamiento que posee la paciente está dando buenos resultados o no y de esta forma descartar cualquier futura recaída (Campuzano, 2010). Al saber que ki67 es muy útil para evaluar la agresividad de varios tumores se lo usa mucho en el carcinoma de mama. El marcador p53 es usado para detectar si será invasivo o no el cáncer siendo de gran utilidad dentro del laboratorio de patología e IHQ (Inmunohistoquímica) (Kobayashi *et al.*, 2013). En el artículo realizado por Valencia-Cedillo *et al.*, (2012), detalla la interpretación de resultados por IHQ para marcadores tumorales como la forma de cuantificación de Score H y Allred que se detalla en la cual se divide por tres categorías.

La categoría uno corresponde al porcentaje de núcleos de células tumorales teñidas debilmente. La categoría dos corresponde al porcentaje de núcleos de células tumorales teñidas medianamente y la categoría tres corresponde al porcentaje de núcleos de células tumorales teñidas intensamente. Este resultado se obtiene de la suma de células teñidas observadas en el microscopio de 0-300 células como se lo detalla en la siguiente tabla (Cárdenas *et al.*, 2013).

**Tabla 3. Sistema Score H para estadiaje de Mama**

El resultado Score H equivale a la suma de células teñidas de 0-300		
	<b>Categoría 1</b>	% de núcleos de células tumorales teñidas debilmente.
<b>SCORE H</b>	<b>Categoría 2</b>	% de núcleos de células tumorales teñidas medianamente.
	<b>Categoría 3</b>	% de núcleos de células tumorales teñidas intensamente.

Fuente: (Cárdenas *et al.*, 2013).

En esta tabla se detalla el Sistema Allred en la cual se divide por dos categorías la primera categoría es el Área positiva que se encuentra clasificada por números del cero al cinco, en donde se detalla que cero (0) no se han observado células positivas, es decir células teñidas de color café, calificación uno (1) existe la presencia de células positivas menor al 1%, calificación dos (2) presenta células positivas presentes del 1-10%, calificación tres (3) se observan células positivas del 11-33%, calificación cuatro (4) las células positivas se encuentran de 34-66% presentes y la calificación cinco (5) existe la presencia de células positivas con un porcentaje del 67% o más (Cárdenas *et al.*, 2013).

La segunda categoría es la intensidad de tinción en la cual varía de 0 donde la tinción es débil y baja, la Uno (1) posee una tinción moderada o ligera y la tres (3) la tinción se observa intensa y fuerte como se observa en la tabla siguiente (Cárdenas *et al.*, 2013).

**Tabla 4. Sistema Allred para estadiaje de Mama**

<b>Área positiva:</b>	<b>0</b>	No se observan células positivas.
	<b>1</b>	Presencia de < 1% de células positivas.
	<b>2</b>	Presencia del 1-10% de células positivas.
	<b>3</b>	Presencia del 11-33% de células positivas.
	<b>4</b>	Presencia del 34-66% de células positivas.
	<b>5</b>	Presencia de 67% o más de células positivas.
<b>Intensidad de tinción:</b>	<b>1</b>	Coloración débil.
	<b>2</b>	Coloración moderada.
	<b>3</b>	Coloración intensa.
El resultado es el índice Allred que va de 0-8		

Fuente: (Cárdenas *et al.*, 2013).

Al momento de evaluar el tejido a estudiar se contarán la cantidad de núcleos teñidos y saber así la progresión del tumor; siendo ki67 y p53 marcadores con gran importancia para distinguir los subtipos de carcinoma de mama sea luminal A o luminal B de la misma manera pacientes con resultados de HR(Receptor Hormonal) positivo y saber cuál será el tratamiento indicado (Kobayashi *et al.*, 2013).

Para entender mejor es importante saber qué diferencia existe entre luminal A y luminal B dentro de los tipos de tumores de receptores estrógeno positivo, donde luminal A se expresa

en más del 67% de los tumores por su alta afinidad a los receptores hormonales y muy baja afinidad o expresión a los marcadores de proliferación celular, siendo lo contrario con luminal B, donde su expresión es muy alta para marcadores de proliferación celular y muy baja para receptores estrógeno (Imigo *et al.*, 2011). En la investigación realizada por Kobayashi *et al.*, (2013), llegaron al consenso que al haber evaluado ki67 y p53 en conjunto poseen una gran importancia clínica siendo más exactos que si solo se usara ki67 solo, al igual que p53, prediciendo un excelente pronóstico de carcinoma de mama en pacientes con HR positivo y Her2 negativo.

Se ha evidenciado en pacientes jóvenes la sobreexpresión de ki67 y una mutación en p53 dando una visión más clara sobre la agresividad y su alto índice de metástasis en este grupo de pacientes (Shokouh *et al.*, 2015). Hoy en día se ha demostrado que ha existido una disminución en la tasa de mortalidad por cáncer de mama mediante las diferentes técnicas o métodos realizados por los doctores o por las mismas pacientes para descartar cualquier anomalía en la glándula mamaria. En los últimos años se ha visto que gracias a estas técnicas y métodos de detección se ha logrado bajar el índice de casos positivos para anomalías mamarias teniendo a su vez un mejor diagnóstico y un tratamiento oportuno (Shokouh *et al.*, 2015).

Shokouh *et al.*, (2015), ha recalcado que a pesar de encontrarse el cáncer de mama en el segundo lugar en países occidentales y europeos el gran índice de casos positivos de mama han llegado a un buen resultado con los diferentes tratamientos realizados una vez detectada la lesión, como ha sido la curación o desaparición del cáncer de mama.

Campuzano (2010), en el siglo XX recalca que hubo grandes avances en investigación sobre pruebas de laboratorio que fueron de gran utilidad diagnóstica en neoplasias mamarias que aún no han sido descubiertas por el médico patólogo, inclusive neoplasias que se encontraban ocultas aun sin expresarse. Campuzano (2010), habla sobre esto y explica que los marcadores tumorales usados en inmunohistoquímica son biomarcadores, es decir, se expresan por la misma lesión producida o en respuesta a ella. Es importante saber si el tratamiento que se da a la paciente es el indicado, cuál es su evolución y si la terapia está funcionando correctamente, por esta razón mediante el uso de estos marcadores ayudarán al médico a una correcta orientación de la neoplasia y un diagnóstico oportuno (Ocaña & Aceituno, 2014).

Es claro que los biomarcadores genéticos cumplen una gran función al detectar con gran facilidad a pacientes que poseen un riesgo de contraer cáncer de mama, de esta manera al relacionar los marcadores ki67 y p53 en las neoplasias se dará por hecho la estrecha relación y el buen resultado que se ha obtenido con su uso (Payandeh *et al.*, 2014). Y que según Payandeh *et al.*, (2014), destaca que ki67 y p53 juntos poseen una tasa de supervivencia variable dependiendo de su expresión siendo comúnmente usados para saber el grado de proliferación o avance que tenga el cáncer de mama a pesar de que estos marcadores aún no se establecen como marcadores constantes o estándar al momento del pedido del médico para saber en qué fase de extensión o proliferación se encuentra la lesión, se ha logrado demostrar que al estar juntos poseen una mayor precisión diagnóstica.

Por esta razón y basándose en los estudios realizados demuestra que ki67 y p53 deben formar parte de la lista de marcadores solicitados por el médico patólogo, así al momento del diagnóstico poder tener un resultado más certero de cómo está actuando el cáncer, cómo avanza y si ha diseminado o permanece siendo *in situ*, logrando comprobar que al estar juntos poseen una mayor sensibilidad y eficacia diagnóstica (Payandeh *et al.*, 2014).

### 3. Conclusión

El cáncer de mama ha afectado a todo el mundo y al Ecuador convirtiéndose en uno de los cánceres en mujeres más común y con alta tasa de mortalidad. Mediante datos estadísticos obtenidos en este estudio han permitido planificar, desarrollar y mejorar las campañas de prevención.

Actualmente personas de bajos recursos han logrado acceder a tratamientos y medicamentos para el cáncer siendo parte del plan de salud de cada persona. El costo beneficio en la detección del cáncer de mama temprano mediante campañas han logrado ahorrar al país millones de dólares.

Miles de personas aún mantienen tabús sociales y culturales que no les permite abrirse a nuevas alternativas de prevención del cáncer de mama.

ki67 y p53 a pesar de ser dos marcadores muy distintos por su origen y función en la replicación celular han logrado demostrar la importancia que poseen al complementarse exitosamente con los marcadores de receptor estrógeno y receptor progesterona usados en IHQ al momento de diagnosticar la presencia y progresión del cáncer.

Al sobreexpresarse ki67 y p53 conjuntamente han logrado convertirse en un factor pronóstico para identificar la supervivencia y recurrencia del cáncer. Llegado a ser de vital importancia para los médicos patólogos en cáncer de mama.

Bajo este estudio se debe seguir con la investigación sobre la importancia que poseen estos marcadores de IHQki67 y p53 que han ayudado y seguirán ayudando en un futuro a disminuir el porcentaje de muertes en el Ecuador y el mundo entero.

## **Recomendación**

Se recomienda implementar nuevas alternativas de información para el tamizaje del cáncer de mama como charlas informativas y preventivas no solo a mujeres adultas o personas que ya posean una lesión de mama, sino en colegios y universidades con gente joven. Concientizar la importancia de las causas y efectos que produce un cáncer y como detectarlo a tiempo.

Se recomienda que el cáncer en general sea priorizado en el país con medicación y tratamientos de buena calidad. Destacar la importancia que poseen los tratamientos y medicamentos para el cáncer sin dejar en desabastecimiento a hospitales públicos y privados.

La inmunohistoquímica al ser una técnica diagnóstica en pacientes con cáncer se recomienda implementar al panel de mama los marcadores ki67 y p53 por su importante acción al detectar el grado de expansión o invasión del cáncer. Es importante profundizar más la investigación de estos marcadores juntos y su acción ante diferentes tipos de cáncer.

Se debería crear un kit en el cual ki67 y p53 junto con los marcadores de panel de mama estén incorporados en una sola prueba siendo de gran ayuda y convirtiéndose en una prueba muy completa para la detección e identificación del tipo de cáncer.

Se recomendaría abrir un centro de investigación en IHQ para la creación de nuevos paneles de marcadores en donde se realice pruebas en diferentes tipos de cáncer llegando a formar nuevos kits que incorporen a más de tres marcadores en una sola prueba siendo más completos y reduciendo costos por prueba.

Se recomendaría crear una técnica en la cual mediante una fotografía de alta calidad se pueda identificar alteraciones con diferentes marcadores de IHQ localizando el lugar exacto de la lesión para después de esto proceder a la biopsia del tejido evitando así los errores en el diagnóstico por la extracción del tejido que no posee la lesión.

## Bibliografía

- Álvarez-Hernandez, C; Brusint, B; Vich, P; Díaz-García, N; Cuadrado-Rouco, C; Hernández-García, M (2014). Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (IV/V) *SEMERGEN*; 41(1): 34-47.
- Arce, Claudia., Bargalló, Enrique., Villaseñor, Yolanda., Gamboa, Carlos., Lara, Fernando., Pérez, Víctor., Villarreal, Patricia (2011). Cáncer de mama. *Onco guía, Instituto Nacional de cancerología*; 6: 77-86.
- BREASTCANCER. *BREAST CANCER.ORG.* (2013) Internet. <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/her2> Acceso: (Marzo 17, 2016).
- Campuzano, G. (2010). Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Medicina & Laboratorio*; 16: 411-445.
- Cárdenas, J., Bargalló, E., Erazo, A., Maafs, E., Poitevin, A. (2013). Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *El Sevier*; 34-44.
- Cueva, P., José, Y. (2015). *Epidemiología del cáncer en Quito 2006-2010. Registro Nacional de Tumores SOLCA QUITO*; 15: 111-117.
- Chaves Asunción. (2014). *Factores Pronósticos Anatonopatológicos del Carcinoma Infiltrante de Mama.* Internet: <http://wikisenology.wikispaces.com/C%C3%A1ncer+de+mama.+Factores+pron%C3%B3sticos+anatomopatol%C3%B3gicos>. Acceso: (Marzo 17, 2016).
- DAKO. (2016). *DAKO.* Internet. [http://www.dako.com/dist/ar38/p104960/prod\\_products.htm](http://www.dako.com/dist/ar38/p104960/prod_products.htm) Acceso: Febrero 10, 2016).
- Feng-yan Li, San-gang Wu, Juan Zhou, Jia-yuan Sun, Qin Lin, Huan-xin Lin, Xung-xin Guan, Zhen-yu He. (2014). Prognostic Value of Ki-67 in Breast Cancer Patients with Positive Axillary Lymph Nodes: A Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE*; 9(2): 1-5.
- Gerson-Cwilich Raquel, Alban-de la Torre Luis, Villalobos-Prieto Alberto, Padilla-Rodríguez Álvaro, Serrano-Olvera Juan. (2014). Recurrencia y supervivencia en

cáncer de mama temprano en relación a la expresión de Ki-67. *GACETA MEXICANA DE ONCOLOGIA*; 13(1): 4-11.

Gervasoni, S. I., Sarancone, S., Granel, S., & Germán. (2010). Evaluación de receptores de estrógeno y de progesterona por inmunohistoquímica en 7.276 casos de cáncer de mama regionales. *Anuario Fundación Dr. J.R. Villavicencio*; 18: 83-89.

González J., Ugalde C. (2012). La glándula mamaria, embriología, histología, anatomía y una de sus principales patologías, el cáncer de mama. *Revista medica de costa rica y centroamerica LXIX*; 602: 317-320.

González-Robledo Luz María, González-Robledo María Cecilia, Nigenda Gustavo, López-Carrillo Lisbeth. (2010). Acciones gubernamentales para la detección temprana del cáncer de mama en América Latina. Retos a futuro. *Salud Pública México*; 52(6): 533-540.

Imigo, F., Mansilla, E., Delama, I., Poblete, M. T., Fonfach, C. (2011). Clasificación molecular del cáncer de mama. *Universidad Austral de Chile*; 25: 67-74.

INC. (2013). Exámenes de detección del cáncer de mama. *Instituto Nacional de Cáncer EEUU*. Internet. <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/deteccion-seno-pdq#section/all> Acceso: (Enero 7, 2016).

Kobayashi Takayuki, Iwaya Keiichi, Moriya Tomoyuki, Yamasaki Tamio, Tsuda Hitoshi, Yamamoto Junji, Matsubara Osamu. (2013). A simple immunohistochemical panel comprising 2 conventional markers, Ki67 and p53, is a powerful tool for predicting patient outcome in luminal-type breast cancer. *BMC Clinical Pathology*; 13(5): 1-10.

Komen, S. G. (2012). Tipos de tumores de cáncer de seno. *FACTS FOR LIFE* ; 1-2.

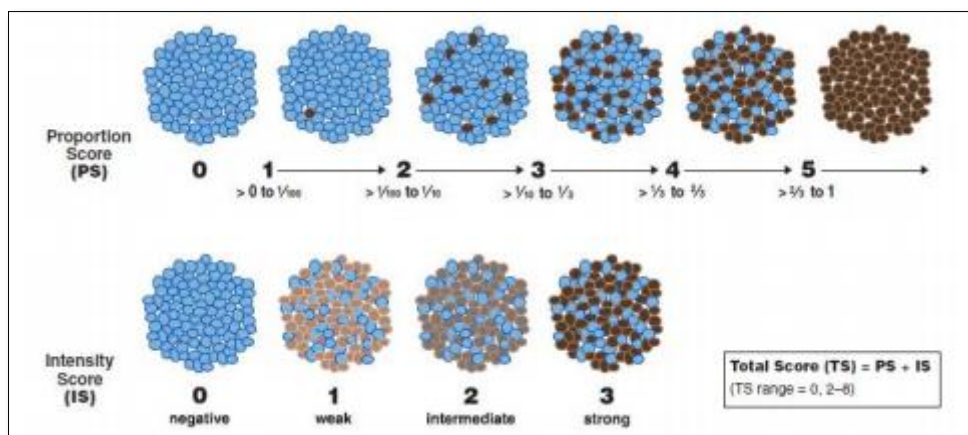
Laurinavicius Arvydas, Green Andrew, Laurinaviciene Aida, Smailyte Giedre, Ostapenko Valerijus, Meskauskas Raimundas, Ellis Ian. (2015). Ki67/SATB1 ratio is an independent prognostic factor of overall survival in patients with early hormone receptor-positive invasive ductal breast carcinoma. *Oncotarget*.

Locia José, Hernández María, Aranda Gonzalo, Rojas Fausto, Manzo Jorge, Coria Genaro, Yerena Clara, Soto Abraham. (2013). El papel de los estrógenos y sus receptores en la

- prevención y promoción de enfermedades proliferativas de la glándula prostática. *Revista Neurobiología*; 4(8): 1-17.
- Loyo Enrique. (2011). Expresión morfológica de los marcadores tumorales como factores pronósticos en neoplasias malignas. *Medicina Interna*; 27(1): 23-27.
- MSP. (2012). Contexto Nacional. Internet. <http://www.salud.gob.ec/ministerio-de-salud-garantiza-acceso-a-la-salud-de-pacientes-con-cancer-2/> Acceso enero3, 2016).
- Nakamoto Kentaro, Nagahara Hisashi, Maeda Kiyoshi, Noda Eiji, Inoue Toru, Yashiro Masakazu, Nishiguchi Yukio, Ohira Masaichi, Hirakawa Kosei. (2013). *SPANDIDOS PUBLICATION*. Internet: <http://www.spandidos-publications.com/ol/5/4/1295> Acceso: Febrero 8,2016.
- Ocaña Esther, Aceituno María. (2014). Utilidad Clínica de los marcadores tumorales. *Revista Médica de Jaén*; 4: 1-10.
- Panal María, Herrera María, Hardisson David, Choqueneira Milagros, Román Ana, De Santiago, Francisco (2014). Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Revista de Senología y Patología Mamaria*; 27(4): 163-169.
- Pavón-Hernández Cecilia, Villaseñor-Navarro Yolanda, Cruz-Morales Roberto, Aguilar-Cortázar Lesvia, Pérez-Badillo Martha, Pérez-Zúñiga Irma. (2012). Nódulos: caracterización y categorización. *GAMO* ; 11(4): 260-266.
- Payandeh Mehrdad, Sadeghi Masoud, Fekri Adele, Sadeghi Edris (2014). P53 mutation compared with Ki67 marker in metastasis of breast cancer in western Iran. *Journal of Solid Tumors*; 4(3): 4-8.
- RabMAb. (2016). *abcam discover more*. Internet: <http://www.abcam.com/mutant-p53-antibody-y5-ab32049.html> Acceso: (Diciembre 13,2016).
- Rodríguez Cinthya, Santillán Gilberto, Perales Rosa, Chavera Alfonso. (2013). Evaluación de una técnica inmunohistoquímica para el diagnóstico de neoplasias mamarias mixtas en caninos. *Investigación Veterinaria*; 24(2): 176-181.
- RSNA. (2015). *Radiological Society of North America*. Internet: <http://www.radiologyinfo.org/sp/pdf/safety-mr.pdf> Acceso: Marzo 19, 2016.

- Ruiz I., Burgues O. (2013). Patología mamaria. *USCAP&AACR*; 1-28.
- SAMES. (2010). *Sociedad Argentina de Medicina del Estrés*. Internet: [http://www.sames.org.ar/index.php?option=com\\_content&view=article&id=272%3AImportancia-de-la-mamografia-&catid=41%3Aarticulos-para-el-publico&Itemid=60](http://www.sames.org.ar/index.php?option=com_content&view=article&id=272%3AImportancia-de-la-mamografia-&catid=41%3Aarticulos-para-el-publico&Itemid=60) Acceso: (Octubre 13,2015).
- Sánchez William, Vanegas Diego, Mendoza María (2014). Invasión linfovascular y p53 mutado como factores Invasión linfovascular y p53 mutado como factores cáncer de mama. *Medigrafic*; 4(1): 10-14.
- Santillán-Benítez, J., Ordóñez Q., Mendieta-Zerón H., Gómez-Oliván L. (2013). Expresión génica y receptores hormonales en cáncer mamario. "El camino hacia la búsqueda de terapias preventivas". *CICMED*; 1(1): 17-24.
- Shokouh Taghipour, Ezatollah Aalipour, Barand Poorya (2015). Interrelationships Between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR Status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in Breast Carcinoma Subtypes. *Medicine*; 94(32): 1-6.
- Society, A. C. (2011). *American Cancer Society*. Internet: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002284-pdf.pdf> Acceso: Enero20, 2016.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2013). *Principios de Anatomía y Fisiología*. Madrid-España: *Panamericana*.
- Valencia-Cedillo Raquel, González Jasmín, Rodríguez-Cuevas Sergio, Avilés Alejandro, Bautista Verónica, Alvarado-Cabrero Isabel. (2012). Evaluación de la hibridación in situ cromogénica comparado con inmunohistoquímica en mujeres con cáncer de mama con sobreexpresión del gen Her2-neu. *GAMO 11(3)*: 169-173.
- Venetia, R., Sarode, J. S., Han, D. H., Morris, Y. P., & Rao, R. (2011). International Journal of Breast Cancer. *A Comparative Analysis of Biomarker Expression and Molecular Subtypes of Pure Ductal Carcinoma In Situ and Invasive Breast Carcinoma by Image Analysis: Relationship of the Subtypes with Histologic Grade, Ki67, p53 Overexpression, and DNA Ploidy* ; 2011: 1-6.

## Anexos

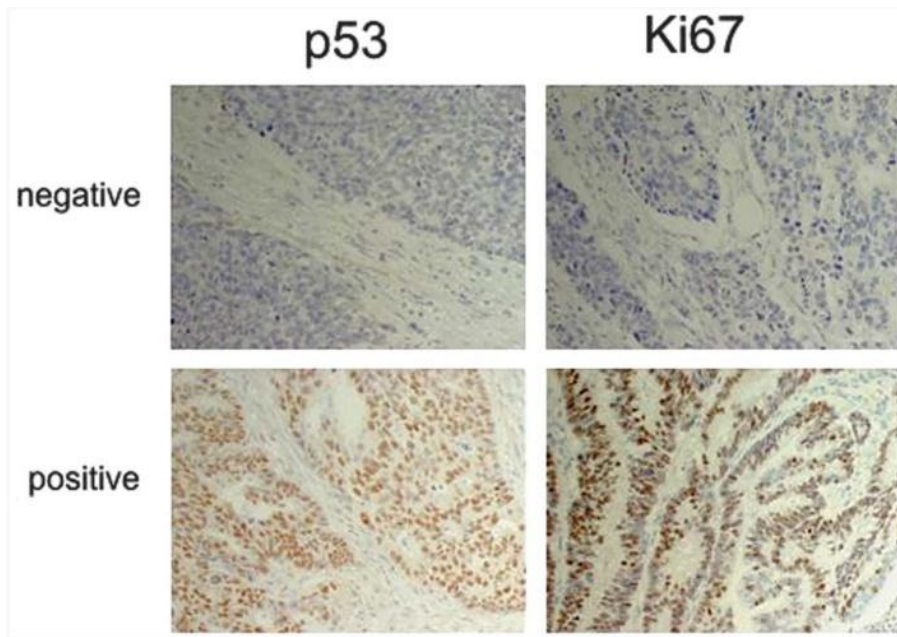


**Gráfico 1. Interpretación de resultados de IHQ por Score H**

En el gráfico se observa la proporción de Score en la cual se califica de 0-8. En la primera gráfica se observa células el 100% azules es decir son negativas. Gráfica dos ya se observa una célula teñida de color café que significa “positivo” pero aún no cumple con el número de células de color café para que sea positivo y se lo califica con el uno. Así como va avanzando se observa la presencia de más células positivas de color café hasta llegar a la calificación cinco, donde, las células se encuentran totalmente teñidas de café y se califica de cinco a ocho.

En la gráfica de abajo se describe la intensidad de Score, es decir, la coloración de las células en la cual se lo clasifica como cero o “negativo” a las células que no se encuentren teñidas de color café, en este caso ninguna. La clasificación uno o “débil” se dice a las células que se encuentren teñidas de color café pero que su coloración no sea muy clara la cual puede crear confusión. La clasificación dos o “intermedia” se describe cuando la se observa misma cantidad de células negativas y positivas, la cual no se podría definir si es positivo o negativo, ya que esto crea muchas confusiones. La última gráfica la describe como calificación tres o “fuerte” en donde se observa claramente la coloración café bien definida, propio de un resultado positivo.

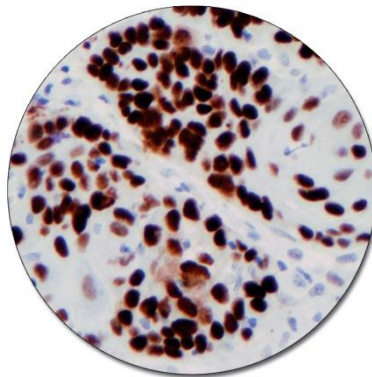
Fuente: (Ruiz & Burgues, 2013).



**Gráfico 2. Interpretación de resultados de IHQ de p53 y ki67.**

En la gráfica se observa claramente cómo se diferencia de un resultado positivo y negativo. En la cual los dos son marcadores nucleares de proliferación celular. El color azul representa la negatividad y el color café lo positivo.

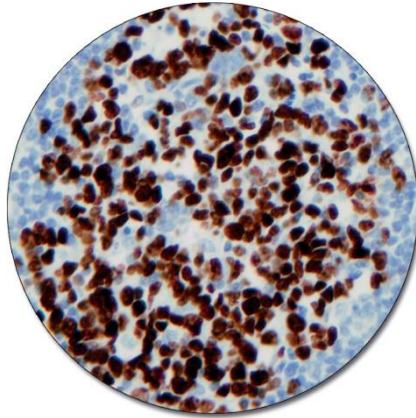
Fuente: (Nakamoto *et al.*, 2013)



**Gráfico 3. Interpretación de resultados de IHQ de p53.**

Como se observa en este gráfico la reacción tintorial del marcador p53 ante la presencia de células neoplásicas en el tejido. La cual se lo califica como positivo marcando los núcleos de las células.

Fuente: (DAKO, 2016)



***Gráfico 4. Interpretación de resultados de IHQ de ki67.***

Al observar esta gráfica es evidente la coloración café de los núcleos de las células predominando a las células de color azul que denota la positividad del marcador ki67 para cáncer de mama.

Fuente: (DAKO, 2016)