

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**PREVALENCIA DEL CÁNCER DE MAMA CON INMUNOHISTOQUÍMICA TRIPLE
NEGATIVO**

AIDA CAROLINA CAMEY CAMEY

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Patología con Énfasis en Anatomía Patológica
Para obtener el grado de
Maestra en Patología con Énfasis en Anatomía Patológica
Abril 2018



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.079.2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Aida Carolina Camey Camey

Registro Académico No.: 100016314

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en **Patología con Énfasis en Anatomía Patológica**, el trabajo de TESIS **PREVALENCIA DEL CÁNCER DE MAMA CON INMUNOHISTOQUÍMICA TRIPLE NEGATIVO**

Que fue asesorado: Dra. Marisol Gramajo Rodas MSc.

Y revisado por: Dr. Álvaro Arrivillaga Cortéz MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **abril 2018**

Guatemala, 9 de abril de 2018



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Ciudad de Guatemala, 15 de enero de 2018

Doctor:

JORGE NERY CABRERA CABRERA

Docente Responsable

Maestría en Patología con Énfasis en Anatomía Patológica

Patológica

Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente.

Respetable Dr.

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **AIDA CAROLINA CAMEY CAMEY carné 100016314**, de la carrera de Maestría en Patología con Énfasis en Anatomía Patológica, el cual se titula **“PREVALENCIA DEL CÁNCER DE MAMA CON INMUNOHISTOQUÍMICA TRIPLE NEGATIVO”**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Aida Carolina Camey Camey, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

MARISOL GRAMAJO RODAS
ANATOMOPATOLOGA
COLEGIADO 12083

Dra.



Marisol Gramajo Rodas

Asesor de Tesis

Ciudad de Guatemala, 06 de febrero de 2018

Doctor:

JORGE NERY CABRERA CABRERA

Docente Responsable

Maestría en Patología con Énfasis en Anatomía Patológica

Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente.

Respetable Dr.

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **AIDA CAROLINA CAMEY CAMEY carné 100016314**, de la carrera de Maestría en Patología con Énfasis en Anatomía Patológica, el cual se titula **“PREVALENCIA DEL CÁNCER DE MAMA CON INMUNOHISTOQUÍMICA TRIPLE NEGATIVO”**

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. Aida Carolina Camey Camey, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr.

Álvaro Arrivillaga Cortéz
Revisor de Tesis

MSc.

Dr. Álvaro Arrivillaga C.
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado 6975



A: Luis Alfredo Ruiz Cruz
Coordinador General de Programas Maestrías Especialidades.

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión 20 de marzo de 2018

Fecha de dictamen: 2 de Abril de 2018

Asunto: Revisión de Informe final de:


AIDA CAROLINA CAMEY CAMEY

Título:

PREVALENCIA DEL CANCER DE MAMA CON INMUNOHISTOQUIMICA TRIPLE NEGATIVO

Sugerencias de la revisión:

- Autorizar impresión de tesis.


Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grad



ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	i
ÍNDICE DE GRÁFICAS	ii
RESUMEN	iii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	10
IV. MATERIAL Y MÉTODO	11
V. RESULTADOS	16
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	23
6.1 CONCLUSIONES	24
6.2 RECOMENDACIONES	25
VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
VII. ANEXOS	29

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
TABLA No. 1	16
TABLA No. 2	17
TABLA No. 3	18
TABLA No. 4	19
TABLA No. 5	20
TABLA No. 6	21
TABLA No. 7	22

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Página
GRAFICA No. 1	16
GRAFICA No. 2	17
GRAFICA No. 3	18
GRAFICA No. 4	19
GRAFICA No. 5	20
GRAFICA No. 6	21
GRAFICA No. 7	22

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó la incidencia del cáncer de mama con aumentó de 20% entre 2008 y 2012, con 1,67 millones de nuevos casos diagnosticados, que lo convierte en el segundo tipo de cáncer a nivel mundial, más frecuente en mujeres de países desarrollados como en vías de desarrollo, con tasas de supervivencia desde el 80% o más en Canadá y Estados Unidos, Suecia y Japón, 60% en los países de ingresos medios, hasta cifras inferiores al 40% en los países de ingresos bajos.

La presente tesis se desarrolló en el Departamento de Patología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, tuvo como objetivo determinar la prevalencia del cáncer de mama con inmunohistoquímica triple negativo, identificando el género, la edad, período reproductivo, tipo histológico, grado histológico y la inmunomarcación en el período del 2012 a 2016,

Se revisaron laminillas de hematoxilina-eosina y de inmunohistoquímica en microscopio de luz. Los resultados fueron: 81 casos revisados donde se clasificaron: pacientes de sexo femenino en 99% de casos, con mayor proporción de pacientes comprendidas en los rangos de 41-50 años 38.27% y en su mayoría mujeres en período menopáusico 68% (55/81).

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal de tipo no específico 94% (76/81), carcinoma lobulillar en 2.5% (2/81), carcinoma medular con 2.5% (2/81) y carcinoma adenoideo quístico en 1% (1/81).

El grado histológico corresponde en su mayoría al grado histológico III 74% (60/81) y al grado histológico II 26%(21/81);

La expresión de biomarcadores demostró que la totalidad de casos evaluados tienen receptores estrógeno, receptores progesterona y Her2/neu negativos. Un Ki67 de 83% (67/81) con alto índice de proliferación y citoqueratina 5/6 positivo en 36.4% (8/22) y citoqueratina 18 positivo en 68% (15/22).

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más común en mujeres, representa el 16% de todos los cánceres femeninos y el segundo tipo de cáncer a nivel mundial.

Según la OMS la incidencia por edad es de hasta 99,4 por 100 000 en Canadá y Estados Unidos. Europa Oriental, América del Sur, África y Asia presentan incidencias moderadas, pero en aumento. La incidencia más baja se da en la mayoría de los países africanos, pero también en ellos se observa un incremento de la incidencia de cáncer de mama.

A nivel mundial fallecieron 458 mil personas por cáncer de mama (OMS, 2012) y para la región de las Américas se calcula que cada año mueren 82 mil mujeres a consecuencia de esta enfermedad, con las tasas más altas en Canadá y Estados Unidos; mientras que en Centroamérica son 1.5 veces más bajas pero con menor supervivencia de los países de la región (2012). (1)

Las tasas de supervivencia del cáncer mamario varían desde el 80% o más en Canadá, Estados Unidos, Suecia y Japón; un 60% aproximadamente en los países de ingresos medios y 40% en los países de ingresos bajos. (2)

El presente estudio se realizó para determinar la prevalencia de cáncer de mama triple negativo, identificando género, edad, el período reproductivo, el tipo histológico, grado histológico y la expresión Inmunohistoquímica de todos los casos diagnosticados en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social del Departamento de Patología del año 2,012 a 2,016.

La metodología consistió en buscar los informes con diagnóstico de cáncer de mama a través del Sistema Integrado de Gestión del Seguro Social y del Libro de Inmunohistoquímica del Departamento de Patología; posteriormente se localizaron laminillas de hematoxilina-eosina y de inmunohistoquímica de todos los casos para ser evaluados al microscopio de luz e interpretar los hallazgos en base a los criterios de inclusión, exclusión, morfológicos y de inmunohistoquímica.

. Los resultados fueron: 81 casos revisados donde se clasificaron: para sexo femenino 99% de casos, con mayor proporción de pacientes comprendidas en los rangos de 41-50 años 38.27% y mujeres en período menopáusico 68% (55/81).

Los carcinomas ductales de tipo no específico corresponden a un 94% (76/81), carcinomas lobulillares en 2.5% (2/81), carcinomas medulares con 2.5% (2/81) y carcinoma adenoideo quístico en 1% (1/81).

El grado histológico corresponde en su mayoría al grado histológico III 74% (60/81) y al grado histológico II 26%(21/81); la expresión de biomarcadores demostró que la totalidad de casos evaluados tienen receptores estrógeno, receptores progesterona y Her2/neu negativos. Ki67 con alto índice de proliferación en 83% de los casos (67/81), con citoqueratina 5/6 positivo en 36.4% (8/22) y citoqueratina 18 positivo en 68% (15/22).

II ANTECEDENTES

2.1 Epidemiología.

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial aunque puede presentarse en hombres, la proporción es de 1 caso por 150 mujeres. (1) (13)

De acuerdo al informe de la International Agency for Research on Cancer (IARC), en el año 2008, se diagnosticaron 1, 380,300 nuevos casos, representando el 23 % de los cánceres en las mujeres.

El cáncer de mama es considerado el padecimiento más frecuente en mujeres blancas de origen caucásico, habitantes en zonas de alto poder económico, con tasas de incidencia por arriba de 100 x 100,000 mujeres en países de Europa Occidental, Estados Unidos, Australia, Nueva Zelandia, Argentina y Uruguay, a diferencia de tasas por debajo de 60 en América Latina, Asia y África. Sin embargo, en las tres últimas décadas hubo incremento en la población de Japón, Corea del Sur, Latinoamérica y el Caribe, posiblemente relacionado a los cambios en los estilos de vida. (2) (3) (7)

El riesgo de una mujer de padecer cáncer de mama durante su vida es de 4.14% a nivel mundial, cifra que se eleva por arriba de 9 en países desarrollados. (8)(20)

El riesgo de desarrollar cáncer de mama en Latinoamérica es de 4.27%. (1) (3) (5) (7)

El Instituto Guatemalteco de Seguridad Social según el archivo de datos procesó en el período a estudio un total de 87,121 casos, 2,262 casos son de mama, de los cuales 1,384 casos corresponden a cáncer de mama.

2.2 Factores de riesgo.

En la mayoría de los casos no hay un factor definido como causa, el riesgo de desarrollar un tumor de mama parece ser multifactorial, los más frecuentes son:

- Mayor de 40 años de edad.
- Historia familiar de cáncer mamario.
- Nuliparidad.
- Menarca precoz.
- Menopausia tardía.
- Exposición prolongada a estrógenos.
- Obesidad.
- Cáncer mamario en la mama contralateral.

- Diagnóstico de hiperplasia atípica.
- Presencia hereditaria de genes BRCA1, BRCA2 (7) (12) (14) (16) (17)

El riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida se sitúa en alrededor de un 60% en las portadoras de gen BRCA 1 y del 50% del gen BRCA 2.

El análisis genético de BRCA1 y BRCA2 es complejo y caro, por ello es necesario realizar una selección muy precisa de aquellas familias que se pueden considerar de alto riesgo y en las que esté indicado el estudio genético. (2) (4) (9) (15) (29)

2.2.1 Masa corporal

El índice de masa corporal se ha comprobado que relaciona negativamente con el riesgo de cáncer de mama en la mujer premenopáusica, además también hay evidencia de que esta relación es mucho más intensa y positiva en las mujeres posmenopáusicas, aunque hay muchos autores que abogan por un aumento del riesgo claro y significativo en ambos grupos junto con una menor supervivencia una vez realizado el diagnóstico. Esto se puede deber a la función endocrina de la grasa en cada etapa de la vida. Conviene recordar la mayor expresión de aromatasa en el tejido adiposo que provoca la formación de estrona la cual predispone al cáncer de mama.

2.2.2 Actividad física

La actividad física reduce significativamente el riesgo de cáncer de mama, con un papel específico sobre la resistencia a la insulina, facilitando el transporte de glucosa al músculo y a su utilización. (8) (19) (11) (16)

2.2.3 Factor genético

La historia familiar es un factor de riesgo importante que justifica el desarrollo de cáncer mamario en el 10% de los casos. Cuanto mayor sea el grado de relación y más temprana la aparición de casos en una familia, mayor probabilidad habrá de que otro miembro de la familia padezca cáncer de mama. En el caso de los genes BRCA1 y BRCA2 las mutaciones guardan una relación muy estrecha con la historia familiar del cáncer de mama. De todas las mujeres entre un 5 a 10% pueden tener mutación o mutaciones de las células de la línea germinal de los genes ya mencionados. El hombre portador de mutación de BRCA2 también corre mayor riesgo de padecer cáncer de mama. (6) (10) (18)

Las mutaciones de cualquiera de estos genes también aumentan el riesgo de contraer cáncer de ovario.

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial dependiente de hormonas con una clara relación positiva a las altas concentraciones endógenas de estrógeno (34).

Al igual que otras neoplasias malignas, el cáncer de mama se inicia cuando una célula normal escapa a los controles habituales de replicación y se multiplica sin control. Esta evasión requiere de una acumulación de mutaciones en los genes que regulan la división celular y aseguran la síntesis y replicación del ADN. Ciertas hormonas y algunas sustancias tóxicas pueden promover también el crecimiento celular anómalo hasta lograr el crecimiento del tumor en la mama (33).

Se analizan varios aspectos de la pieza que se recibe estableciendo factores importantes para determinar el pronóstico y la respuesta a determinados tratamientos: (5) (9) (13)

2.3 Tamaño tumoral: cuanto mayor sea el tumor más riesgo tiene de recidiva. (13) (26)

2.4 Tipo histológico: depende de las células de las que derive el tumor. El carcinoma ductal es el tipo más frecuente (80%) el siguiente en frecuencia es el carcinoma lobulillar (9) (13). Los tumores invasivos de mama son histológicamente heterogéneos. (Ver cuadro 1)

2.5 Grado histológico: describe el grado de diferenciación (maduración) de las células del tumor. Las que son más diferenciadas (grado I), son más maduras y menos agresivas en oposición a las menos diferenciadas (grado III). (7)(9)(13) (16) (23) (Ver cuadro 2)

2.6 Afectación ganglionar: el número de ganglios afectados es el factor pronóstico más importante de forma que cuanto mayor es el número de ganglios afectos, mayor es el riesgo de recaída fundamental, por lo tanto es importante el análisis de los ganglios linfáticos de la axila puesto que se considera el primer sitio de extensión del tumor. Una opción para evaluar los ganglios es la técnica del ganglio centinela que permite conservar la mayoría de los ganglios axilares para evitar complicaciones secundarias debidas a la extirpación de toda la cadena ganglionar. (13) (22) (24) (25)

2.7 Receptores hormonales: receptores estrógeno (RE) y receptores progesterona (RP), su expresión confiere mejor pronóstico porque indican que las pacientes que los tienen van a responder a la terapia hormonal. (3) (9) (13) (26) (28)

2.8 HER-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano): es una proteína que participa en el crecimiento de las células. Está presente en células normales y en la mayoría de los tumores, pero en un 15-20% de los tumores de mama se encuentra en concentraciones elevadas y esto confiere al tumor mayor agresividad.

Los tumores con sobreexpresión de HER-2 son con mucha frecuencia sensibles al tratamiento con anti-HER 2 (13) (21) (24) (27) (30). Para interpretación de inmunohistoquímica (Ver Cuadro 3)

2.9 Ki67 Es un antígeno nuclear de naturaleza proteica y es indicador de proliferación celular, demostrando ser un marcador pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento en cáncer de mama. Se considera de <10%, 10-20 o >20% de células con positividad nuclear, separa los tumores de baja y alta actividad proliferativa. Niveles elevados de ki67 se asocian a un peor pronóstico y a una supervivencia libre de progresión más pobre y como factor predictivo de respuesta al tratamiento hormonal adyuvante.

3 Clasificación

3.1 Tumores receptores estrógeno positivo

Este grupo de tumores comprende los tumores luminales; los cuales poseen un patrón inmunofenotípico similar al componente epitelial luminal de la glándula mamaria. Expresan citoqueratinas luminales, receptores de estrógeno y los genes asociados a su activación (LIV1 y CCND1). Existen varios subtipos, sin embargo los más considerados por su frecuencia son el Luminal A y B.

El subtipo Luminal A es el más frecuente, correspondiendo al 67% de los tumores, posee alta expresión de genes relacionados con los receptores hormonales y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular.

El subtipo Luminal B presenta niveles menores de receptores de estrógeno y altos niveles de genes de proliferación. (1) (8) (14) (21) (23) (26) (29) (30)

Divididos en tres grupos:

Luminal A (RE o RP positivos, HER2/neu negativo, y bajo índice de proliferación).

Luminal B (RE o RP positivos, HER2/neu negativo e índice de proliferación alto) y

Luminal HER2/neu positivo.

Se determinó que un punto de corte del Ki-67 de 14% o más podía discriminar entre los subtipos Luminal A y B. (12) (25) (27) (31)

Los tipos A y B son de buen pronóstico, pero el tipo B tiene un peor pronóstico que el A, debido a variaciones en la respuesta al tratamiento, pues expresan menor cantidad de RE. Ambos se tratan con hormonoterapia. (14)

Se ha descrito que los tumores RE positivo tienen menor respuesta a la quimioterapia comparado con los que carecen de estos receptores. Los tumores luminales tienen un 6% de

respuesta completa a quimioterapia preoperatoria, en comparación a 45% en los subtipos basal y HER2/neu. (14) (18) (28)

3.2 Tumores receptores estrógeno negativo

Existen dos grandes grupos: El subtipo basal y el subtipo con sobre expresión de HER2/neu.

3.2.1 Subtipo basal

Corresponde entre el 2 al 18% del total de los cánceres de mama. Fue reconocido como *triple negativo* por ser RE negativo, RP negativo y HER2/neu negativo. (14) (34) (35)

En estos tumores hay además alteraciones de genes reparadores del DNA. El promotor de *BRCA1* está metilado, lo cual ocasiona un silenciamiento de la expresión génica, también inactivación transcripcional de *BRCA1* o ambos. El 80% de las mujeres que nacen con mutaciones de inicio temprano en *BRCA1* tienen el subtipo basal, aunque estos casos corresponden a un pequeño porcentaje del total de tumores de subtipo basal, ya que la mayoría es de tipo esporádico. Además, la estructura génica de *BRCA1* y su producto transcripcional están aparentemente intactos. (1)

Se desarrolla con mayor frecuencia en mujeres afroamericanas y en la premenopausia. La hormonoterapia y el trastuzumab no tienen aplicación en estos tumores y además, la utilidad de la quimioterapia no está del todo clara. (14)(18)(19) (20) (32)

Con RE, RP y HER2/neu negativos, queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc.) y sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal (CK5/6, CK17).

El tipo “Basal-like”: conocido como el fenotipo triple negativo suele presentar negatividad para los RE, RP y HER-2. Generalmente se asocian con hallazgos histopatológicos de mal pronóstico como alto grado nuclear, pleomorfismo y un alto índice mitótico. Por tanto, se trata de un subtipo de mal pronóstico, que se asocia a una alta tasa de respuesta a la quimioterapia. Sin embargo, no existe una exacta asociación entre el fenotipo inmunohistoquímico triple negativo (RE, RP y HER-2 negativos por inmunohistoquímica) y el perfil genético “*Basal-like*”. (7)(11)(15)(22) (33) (35)

Subtipos histológicos de cáncer de mama triple negativo

Pobre pronóstico

Carcinoma ductal invasivo no especificado - alto grado

Carcinoma lobulillar invasivo - alto grado

Carcinoma metaplásico - alto grado

Carcinoma mioepitelial

Carcinoma neuroendocrino de alto grado (células en avena)

Buen pronóstico

Carcinoma apócrino - bajo grado

Carcinoma medular

Carcinoma secretor mamario

Carcinoma adenoideo quístico

Carcinoma metaplásico - bajo grado (semejante al adenoescamoso y fibromatoso)

3.2.3 Subtipo de sobre-expresión de Her2/neu

Este subtipo corresponde entre el 10 a 15% de los cánceres de mama y sobre-expresa genes ubicados en el cromosoma 17q se asocia con caracteres histopatológicos asociados a mal pronóstico un alto grado histológico, baja expresión de receptores hormonales y mala respuesta a terapia. Este subtipo corresponde a la mitad de los cánceres de mama que son her2/neu positivos. (14)

Este subtipo es particularmente resistente a la terapia hormonal, debido a la ausencia de receptores hormonales. (14)

INTERPRETACIÓN DE ANTICUERPOS

Anticuerpo	Expresión	Interpretación
Receptores Estrógeno	Nuclear	Intensidad (0-3) Proporción (0-5) Total (0-8)
Receptores Progesterona	Nuclear	Intensidad (0-3) Proporción (0-5) Total (0-8)
Her2/Neu	Membranosa	Negativo 0 (Membrana celular no coloreada) 1+ (Coloración incompleta de membrana celular) Indeterminado 2+ Membrana de coloración completa no uniforme o débil en intensidad con distribución circunferencial en al menos 10% de células tumorales. Positivo 3+ Membrana con coloración intensa y uniforme en mayor del 30% de células tumorales.
Ki67	Nuclear	<10% 10-20% >20%
Citoqueratina 5/6	Citoplásmica	Positivo Negativo
Citoqueratina 18	Citoplásmica	Positivo Negativo

III OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Determinar la prevalencia de Cáncer de Mama con inmunohistoquímica Triple Negativo en el Hospital General de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el período de enero del 2012 a diciembre del 2016.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Identificar la edad más frecuente de pacientes con cáncer de mama triple negativo.
- 3.2.2 Identificar el sexo más frecuente de pacientes con cáncer de mama triple negativo.
- 3.2.3 Identificar el período reproductivo de pacientes con cáncer de mama triple negativo.
- 3.2.4 Determinar el tipo histológico que presentan las pacientes con cáncer de mama triple negativo.
- 3.2.5 Determinar el grado histológico que presentan las pacientes con cáncer de mama triple negativo.
- 3.2.6 Identificar la expresión inmunohistoquímica de pacientes con cáncer de mama triple negativo.
- 3.2.7 Identificar el subtipo basal del triple negativo.

IV. METODOLOGÍA

4.1 Tipo de Estudio: Estudio Descriptivo y retrospectivo

4.2 Unidad de análisis

4.2.1 Unidad primaria de muestreo

Departamento de Patología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.2.2 Unidad primaria de análisis

Edad, diagnóstico histológico y de Inmunohistoquímica de casos analizados.

Resultados del diagnóstico histopatológico.

4.2.3 Unidad de información

Se obtuvo cada informe anatomopatológico con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, con evaluación de laminillas teñidas en hematoxilina / eosina y biomarcadores (receptores estrógeno, receptores progesterona, Her2/Neu y Ki67).

Búsqueda de bloques de parafina para completar estudio de los casos ingresados al Departamento de Patología en el período de enero del 2012 a diciembre del 2016.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población o Universo

La población conformada por el total de pacientes diagnosticados con carcinoma de mama con biopsia o escisión de la misma durante enero del 2012 a diciembre del 2016 en el Departamento de Patología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.3.2 Cálculo de la muestra

Totalidad de casos diagnosticados con carcinoma de mama triple negativo.

4.4 Selección de los sujetos a estudio

4.4.1 Criterios de inclusión:

Biopsia o escisión ingresada en el Departamento de Patología.

Biopsia o escisión de otras instituciones para revisión de laminillas.

4.4.2 Criterios de exclusión:

Pacientes con estudio de Inmunohistoquímica incompleto.

Casos retirados del departamento para otros estudios.

Casos que no sean localizados en el archivo de Patología.

Casos con laminillas quebradas y bloques de parafina deteriorados.

5.5 Definición y operacionalización de variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo Variable	de Escala de Medida	de Instrumento de Recolección de Datos
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la toma de biopsia o escisión.	Cuantitativa	Razón	30-40 años 41-50 años 51-60 años 61-70 años 71-80 años >80 años
Sexo	Diferencia orgánica entre hombre y mujer	Lo observado por el investigador en cuanto a sexo	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Período reproductivo	Conjunto de acontecimientos fisiológicos como consecuencia de las variaciones en los niveles hormonales.	Tiempo transcurrido desde la menarquia hasta el cese de la menstruación.	Cualitativa	Nominal	Fértil ≤ 45años Menopáusico >45años
Tipo histológico	Hallazgo morfológico necesario que establece o determina un diagnóstico patológico.	Lo observado por el investigador durante la revisión de laminilla de Hematoxilina/ Eosina	Cualitativa	Nominal	Tipo de Carcinoma según la clasificación de la OMS 2004
Grado Histológico	Clasificación histológica de acuerdo a formación de túbulos, número de mitosis en campo 40X y grado nuclear (pleomorfismo).	Escala Bloom Richardson	Cuantitativa	Razón	Túbulos Pleomorfismo Mitosis Grado I, II y III
Inmunohistoquímica	Especificidad de la reacción entre un antígeno y un anticuerpo marcado con colorantes.	Lo observado por el investigador durante la revisión de laminillas. Positivo: Reacción expresada en tejido control y tejido a estudio Negativo: Reacción expresada en tejido control y sin expresión en tejido a estudio Insatisfactorio: Sin reacción en tejido control ni en tejido a estudio	Cualitativa	Nominal	Receptores Estrógenos Intensidad (0-3) Proporción (0-5) Total (0-8) Receptores Progesterona Intensidad (0-3) Proporción (0-5) Total (0-8) Her2/Neu Negativo (0) Negativo (+) Indeterminado (++) Positivo (+++) Ki67: <10 10-20 >20
Subtipo Basal	Sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal	Positivo: Reacción expresada en el citoplasma celular Negativo: Reacción expresada en tejido control y sin expresión en tejido a estudio Insatisfactorio: Sin reacción en tejido control ni en tejido a estudio	Cualitativa	Nominal	Citoqueratina 5/6 Positivo Negativo Citoqueratina 18 Positivo Negativo

5.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos.

El estudio es de tipo retrospectivo, se realizó revisión de muestras y los informes de cada paciente, no se requiere autorización por medio de consentimiento informado. *Se usó una boleta de recolección de datos consultando los registros del Departamento de Patología. . (Ver anexo 1).*

5.6.1 Técnica

Búsqueda de registros del Departamento de Patología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el período de estudio, con los criterios de inclusión para tabulación y análisis correspondiente.

5.6.2 Procedimiento

Al obtener la autorización del Departamento de Patología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social se examinaron los registros de casos diagnosticados, obteniendo los informes del archivo de datos de la institución, para proceder al análisis y selección de casos a estudio, llenando la boleta de recolección de datos. (Anexo 1)

5.6.3 Instrumento

Uso de boleta de recolección de datos para documentar la información obtenida. (Anexo 1)

5.7 Plan de procesamiento y análisis de datos

5.7.1 Plan de procesamiento

Cada caso obtenido de la boleta de recolección de datos se tabuló en el Programa Office Microsoft Excel 2010

5.7.2 Plan de Análisis

Estadística descriptiva y presentación de Gráficas con de distribución de frecuencias y porcentajes.

5.8 Alcances y límites de la investigación

Se esperó poder subtipificar los casos de mama triple negativo que han sido diagnosticados, para que los pacientes se beneficien de un tratamiento adecuado y se disminuya el riesgo en familiares con probabilidad de desarrollar la enfermedad.

5.9 Aspectos éticos:

La investigación no modificó en ninguna forma las condiciones de los pacientes estudiados, los datos obtenidos son confidenciales.

Se trabajó con informes anatomopatológicos, laminillas y bloques de parafina, siendo un estudio ético Clase I, no hay contacto directo con pacientes, no se modifica la información obtenida, ni se expone a experimentos.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

TABLA No. 1

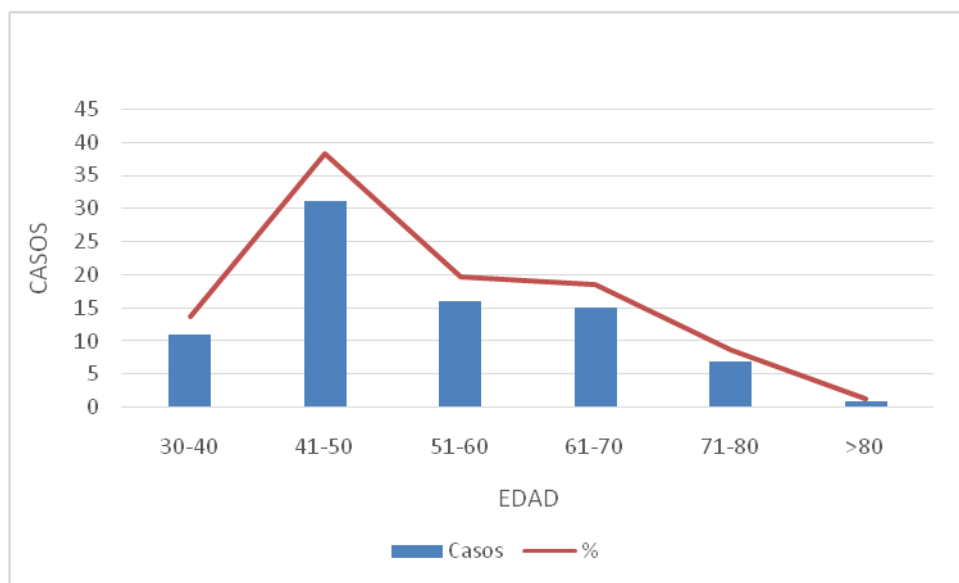
Distribución por edad de pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo

Edad (años)	Casos	%
30-40	11	13.6
41-50	31	38.27
51-60	16	19.75
61-70	15	18.51
71-80	7	8.64
>80	1	1.23
TOTAL	81	100

Fuente: Boleta de recolección de datos

GRAFICA No. 1

Distribución por edad de pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo



Fuente: Boleta de recolección de datos

TABLA No. 2

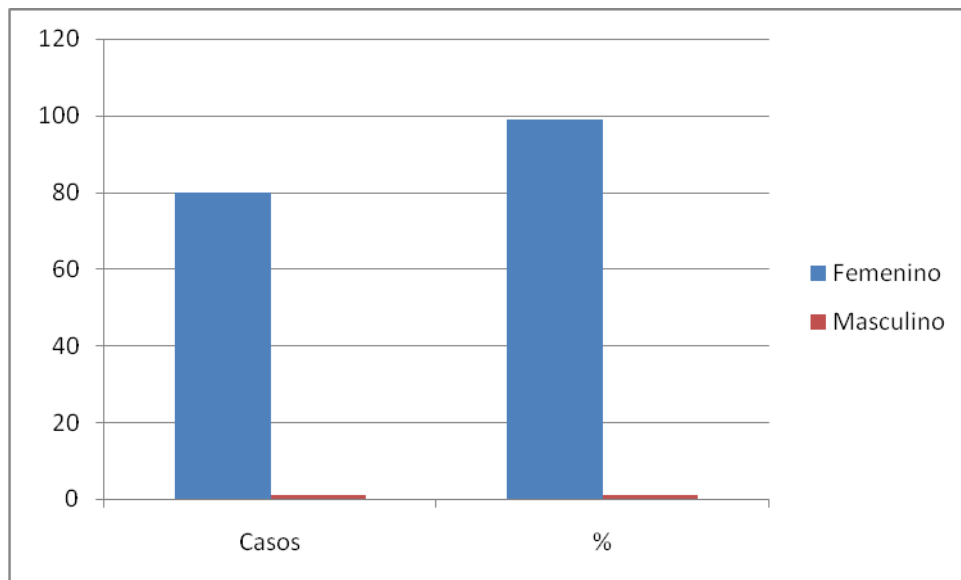
Distribución por sexo de pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo

Género	Casos	%
Femenino	80	99
Masculino	1	1
Total	81	100

Fuente: Boleta de recolección de datos

GRAFICA No. 2

Distribución por sexo de pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo



Fuente: Boleta de recolección de datos

TABLA No. 3

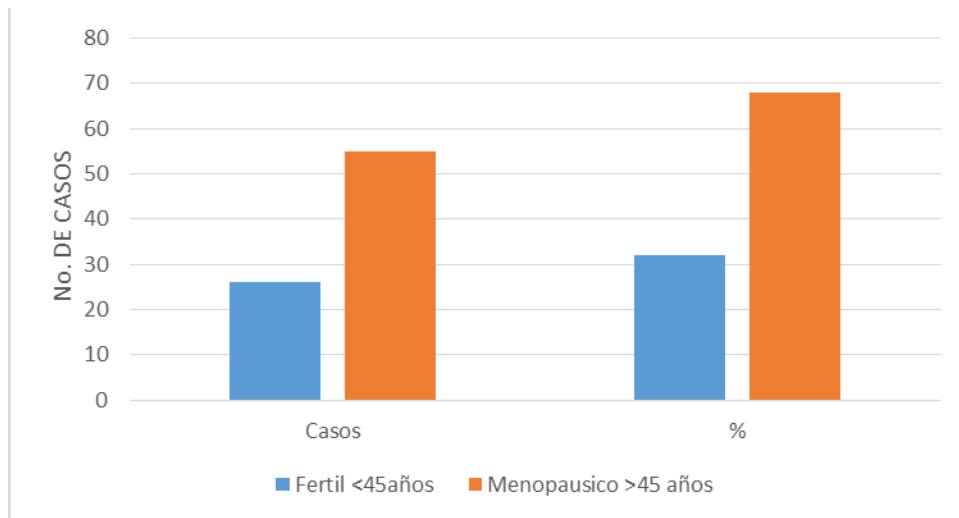
Distribución por período reproductivo de pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo

Período reproductivo		Casos	%
Fértil	≤45años	26	32
Menopáusico	>45 años	55	68
Total		81	100

Fuente: Boleta de recolección de datos

GRÁFICA No. 3

Distribución por período reproductivo de pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo



Fuente: Boleta de recolección de datos

TABLA No. 4

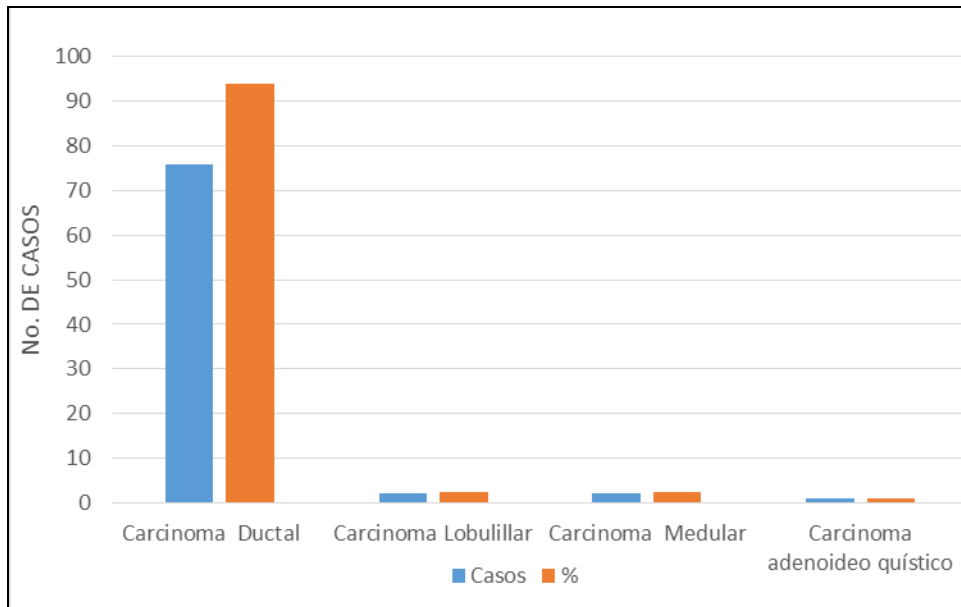
Distribución por tipo histológico de pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo

Tipo Histológico	Casos	%
Carcinoma Ductal	76	94
Carcinoma Lobulillar	2	2.5
Carcinoma Medular	2	2.5
Carcinoma adenoideo quístico	1	1
Total	81	100

Fuente: Boleta de recolección de datos

GRÁFICA No. 4

Distribución por tipo histológico de pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo



Fuente: Boleta de recolección de datos

TABLA No. 5

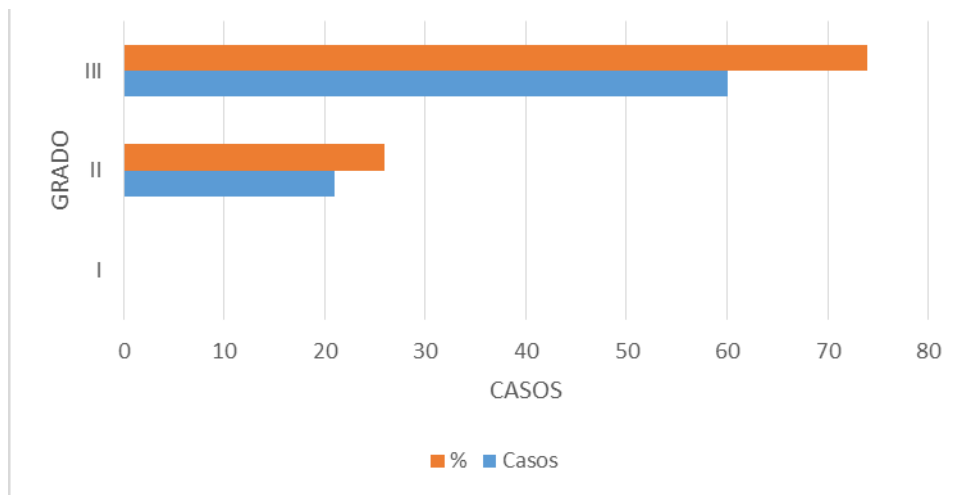
Distribución por grado histológico de pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo

Grado histológico	Casos	%
I	0	0
II	21	26
III	60	74
Total	81	100

Fuente: Boleta de recolección de datos

GRÁFICA No. 5

Distribución por grado histológico de pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo



Fuente: Boleta de recolección de datos

TABLA No. 6

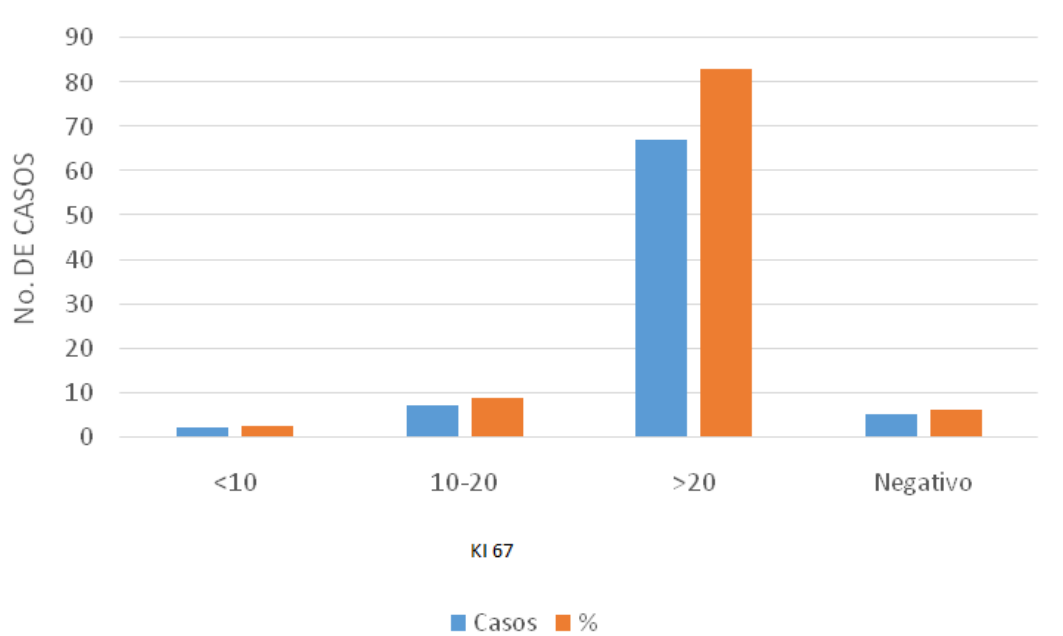
Distribución según porcentaje de ki67 en pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo

ki67	Casos	%
<10	2	2.5
10 - 20	7	8.5
>20	67	83
Negativo	5	6
Total	81	100

Fuente: Boleta de recolección de datos

GRÁFICA No. 6

Distribución según porcentaje de ki67 en pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo



Fuente: Boleta de recolección de datos

TABLA No. 7

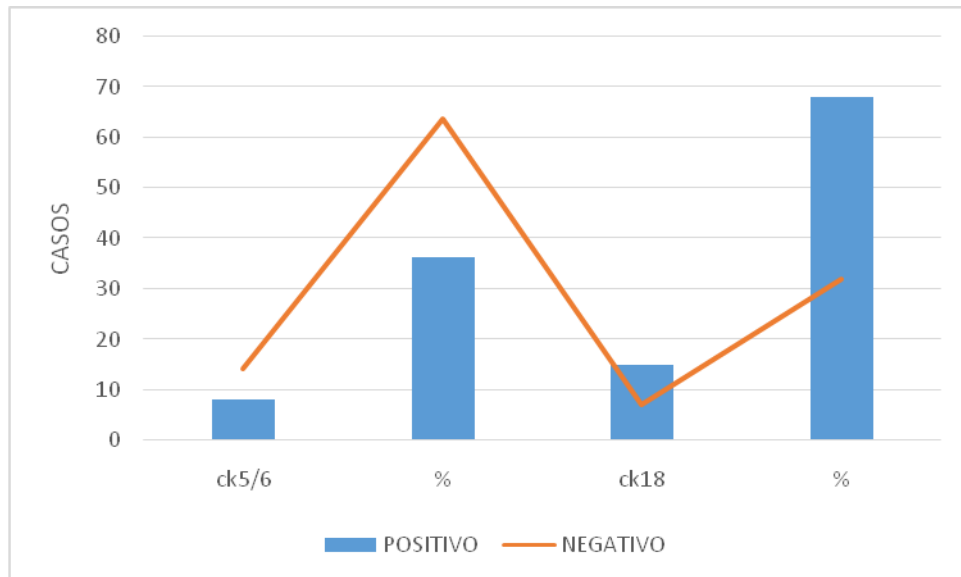
Distribución por expresión de Citoqueratina 5/6 y 18 en casos de pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo

Expresión	ck5/6	%	ck18	%
POSITIVO	8	36.4	15	68
NEGATIVO	14	63.6	7	32
Total	22	100	22	100

Fuente: Boleta de recolección de datos

GRÁFICA No. 7

Distribución por expresión de Citoqueratina 5/6 y 18 en casos de pacientes con Carcinoma de Mama Triple Negativo



Fuente: Boleta de recolección de datos

VI DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El Instituto Guatemalteco de Seguridad Social según el archivo de datos procesó en el período a estudio un total de 87,121 casos, 2262 casos son de mama, de los cuales 1,384 casos corresponden a cáncer de mama.

Se encontró un total de 81 casos de cáncer de mama triple negativo, el 99% (80/81) de casos son de sexo femenino y 1% (1/81) de sexo masculino.

La edad con mayor frecuencia se encontró en pacientes entre 41 a 50 años con 38.27% (31/81), de 51 a 60 años en 19.75% (16/81), de 61 a 70 años con 18.51% (15/81); de 30 a 40 años 13.6% (11/81), de 71 a 80 años 8.64% (7/81) y mayor de 80 años con 1.23% (1/81).

El 68% (55/81) corresponde a mujeres en período menopáusico y 32% (26/81) se encuentran en período reproductivo fértil.

Según el tipo histológico se encontró que el carcinoma ductal de tipo no específico corresponde a 94% (76/81), carcinoma lobulillar en 2.5% (2/81), carcinoma medular en 2.5% (2/81) y carcinoma adenoideo quístico en 1% (1/81).

El grado histológico III representa un 74% (60/81) y el grado histológico II un 26% (21/81).

La expresión de los biomarcadores en el 100% fue negativo a receptores estrógeno, receptores progesterona y Her2/Neu, manifestando una expresión de ki67 en 83% (67/81) que representó un alto índice de proliferación.

Se realizó citoqueratina 5/6 y citoqueratina 18 que son expresados en el subtipo basal siendo positivo en 36.4% (8/22) y negativo en 63.6% (14/22) y citoqueratina 18 positivo en 68% (15/22) y negativo en 32% (7/22).

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 El 5.85% de pacientes presentó cáncer de mama triple negativo (81/1384)
- 6.1.2 El 99% de pacientes fue de sexo femenino y 1% de sexo masculino.
- 6.1.3 La edad más frecuente de pacientes con cáncer de mama triple negativo fue de 41 a 50 años.
- 6.1.4 El 68% de pacientes se encontró en período menopáusico
- 6.1.5 Un 32% de pacientes se encontró en período reproductivo fértil.
- 6.1.6 El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal de tipo no específico con 94%.
- 6.1.7 El grado histológico III tuvo mayor predominio en pacientes con cáncer de mama triple negativo con 74%.
- 6.1.8 La expresión de ki67 en 83% (67/81) representó un alto índice de proliferación.
- 6.1.9 La expresión de citoqueratina 5/6 fue positivo en 36.4% (8/22).
- 6.1.10 La expresión de citoqueratina 18 fue positivo en 68% (15/22).
- 6.1.11 El subtipo basal se pudo identificar en 22 casos con Inmunohistoquímica de receptores estrógeno, receptores progesterona y HER-2/Neu negativo y la sobreexpresión de citoqueratina 5/6 y citoqueratina 18.

6.2 RECOMEDACIONES

- 6.2.1** Detección oportuna en pacientes con alto riesgo de padecer cáncer de mama.
- 6.2.2** Los pacientes en período reproductivo fértil y en alto riesgo deben comenzar la detección a partir de los 30 años.
- 6.2.3** A partir de los 40 años iniciar la detección de cáncer de mama con mamografía anual.
- 6.2.4** Las mujeres de 45 a 54 años deben someterse a estudios de detección cada año.
- 6.2.5** Las mujeres de 55 años y mayores se pueden someter a estudios cada 2 años, o anualmente.
- 6.2.6** Identificar adecuadamente el tipo, grado histológico e inmunohistoquímica de las variantes del cáncer de mama.
- 6.2.7** El subtipo basal se puede identificar con la sobreexpresión de citoqueratina en la búsqueda de terapias blanco.
- 6.2.8** Realizar estadísticas de los diferentes diagnósticos patológicos.
- 6.2.9** Uso de un sistema adecuado que permita la obtención de la información.
- 6.2.10** Archivar correctamente el material diagnosticado para estudios posteriores.
- 6.2.11** Entrenar al personal médico y técnico de inmunohistoquímica.
- 6.2.12** Implementar estudios moleculares y citogenéticos para determinar el tratamiento adecuado.

VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al. Breast carcinoma in men; A population based study. *Cancer* 2004;101:51-57.
2. Igene H. Global health inequalities and breast cancer: an impending public health problem for developing countries. *Breast J.* 2008;14:428-434.
3. Brenes Fernández M. Cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos: Perfil clínico y anatomopatológico. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica.* 2015; LXXII (614):69-72.
4. Buleje et al. Detección de reordenamientos genómicos en los genes BRCA1 y BRCA2 en 16 familias peruanas con cáncer de mama mediante amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple (MLPA) *Carcinos* 2015; 5(2): 34-38.
5. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006;295:2492-502.
6. De la Cruz Calderón, Rodrigo y Cols. Determinación de biomarcadores en pacientes con cáncer de mama del Hospital de Alta Especialidad Ciudad Salud; *EvidMedInvest Salud.* 2016;9:155-9
7. De la Torre, Marcela. Informe de evaluación de la radioterapia oncológica en Guatemala. Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, Argentina octubre de 2011
8. Mayer Zaharia, Henry Gómez Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento *Rev Perú MedExp Salud Pública.* 2013; 30(4):649-56.
9. Embriología, anatomía e histología de la mama. (2015). <http://www.uninet.edu/mama/tema3.txt>
10. Ernesto José Zepeda-Castilla, Edgar Recinos-Money, Mario Cuéllar-Hubbe, Clasificación molecular del cáncer de mama *CirCiruj* 2008;76:87-93
11. [Facmed.unam.mx](http://www.facmed.unam.mx), (2015). Cáncer de mama. <http://www.facmed.unam.mx/deptos/familiar/atfam7-4/mama74.html>
12. Fletcher Christopher D.M. *Diagnostic Histopathology of Tumors*; Elsevier, USA 2007

13. Fuentes et al. Cáncer de mama en varones: reporte de 33 casos. Análisis retrospectivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2000-2009. *Carcinos* 2016; 6(1):22-30
14. Galdámez Tapia A. et al. Comparación de la incidencia de cáncer cervicouterino y de carcinoma de glándula mamaria en población abierta. *Patología* 2012;50(4):247-252
15. Garcés et al. Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial. *Carcinos* 2012 2(1)
16. Gómez, Mariano y Cols. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con cáncer de mama e histología triple negativo *Cir Gen.* 2014;3(1):20-27 www.elsevier.es/cirujanogeneral
17. Hernández, Dimas E. Biología del cáncer de mama; *RevVenezOncol* 2016;28(3):188-200
18. KhosraviShahi P, Pérez Manga G. Subtipos clínicos y genéticos de cáncer de mama: individualización del tratamiento. *AnMed Interna (Madrid)* 2007; 24: 569-570.
19. Mallma, Víctor y cols. Influencia del tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante en el desenlace clínico en el cáncer de mama triple negativo. *Carcinos* 2016; 6(1):13-21
20. Mayoclinic.org, (2015). Tratamiento - Cáncer de mama - En español - Clínica Mayo. <http://www.mayoclinic.org/espanol/enfermedadesy-tratamientos/cancer-de-mama/tratamiento>
21. Martínez Gómez E, Cano Cuetos A. Cáncer de mama en mujeres muy jóvenes, nuestra experiencia. *Ginecología y Obstetricia.* 2014.
22. Mendoza del Solar G, Echegaray A. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. *Revista Médica Herediana.* 2015; 26(1).
23. MINGAonline.uach.cl, (2015). Cuadernos de cirugía (Valdivia) – Clasificación molecular del cáncer de mama.
24. http://mingaonline.uach.cl/scielo.php?Pid=S071828642011000100010&script=sci_arttext
25. Montes, Sendy. Características clínicas y patológicas según subtipos moleculares del cáncer de mama en mujeres ≤ 45 años en Oncosalud en el periodo 2010 a 2013. *Carcinos* 2016; 6(2): 55-62

26. Pérez-Rodríguez Gabriel, Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social Cirugía y Cirujanos. 2015; 83(3):193-198.
27. Piñero-Madrone A et al. Características inmunohistoquímicas del cáncer de mama: ¿hacia una nueva clasificación? Cir Esp. 2008;84(3):138-45
28. Quirós-Alpizar J, Jiménez Rodríguez Y. Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria: incidencia y características clínicopatológicas. Acta Médica Costarricense. 2010; 52(2):90-95.
29. Sarachi IM, Toledo AL. Tumor de mama triple negativo diagnosticado como una asimetría en desarrollo. Rev Argent Radiol. 2017.
30. Tapia Salas, Ignacio y Cols. Poor survival in triple negative breast cancer, Rev Invest Med Sur Mex, 2016; 23(1):34-37.
31. Ramírez Casadiego Ana Karina, Bianchi Gino Italo; Carcinoma de la mama triple negativo aspectos morfológicos y expresión de CK 5/6. Rev. venez. oncol. v.23 n.1 Caracas mar. 2011
32. Rodríguez-Ballesteros DC y cols. Metilación del ADN en cáncer de mama. RevHospJuaMex 2015; 82(3y4): 165-168
33. Rodríguez j, Uribe j. Características mamográficas de los subtipos intrínsecos de alto riesgo triple negativo y her2. Revista venezolana de oncología. 2014; 26(4):313-319.
34. Aguilar J. Características radiológicas del cáncer de mama triple negativo. Carcinomas. 2014; 4(2):45-50.
35. Vela Olivo, Antonio R. - Ginecólogo en Culiacán, (2015). Cáncer de mama en México "Mitos y Realidades".

VIII ANEXOS

8.1 ANEXO No.1:

Boleta de recolección de datos
“Carcinoma Triple Negativo de Mama”

Datos obtenidos del expediente del paciente y registros de Patología.

Nombre del Paciente: _____ **Afiliación** _____

Fecha de la biopsia: _____ **No. de patología** _____

Edad (años)	30-40() 41-50() 51-60() 61-70() 71-80 () >81 ()	
Sexo	1. Masculino	2. Femenino ()
Período Reproductivo	2. Fértil ≤45años	2. Menopáusico >45años ()
Tipo Histológico		
Grado Histológico (Scarff Bloom Richardson)	Túbulos	()
	Núcleo	()
	Mitosis	()
	Grado I Grado II Grado III	() () ()
Inmunohistoquímica	Receptores Estrógeno: Intensidad (0-3) Proporción (0-5) Total (0-8)	
	Receptores Progesterona: Intensidad (0-3) Proporción (0-5) Total (0-8)	()
	Her2/Neu: Negativo 0 Negativo 1+ Indeterminado 2+ Positivo 3+	()
	Ki67: <10 10-20 >20	()%
	Citoqueratina 5/6:	()
	Citoqueratina 18:	()

8.1 ANEXO No.2:

CLASIFICACIÓN DE CARCINOMA INVASIVO DE MAMA SEGÚN LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

<p>Carcinoma microinvasivo</p> <p>Carcinoma ductal invasivo, tipo no específico</p> <p>Carcinoma tipo mixto</p> <p>Carcinoma pleomórfico</p> <p>Carcinoma con células gigantes tipo osteoclasto</p> <p>Carcinoma con componente coriocarcinomatoso</p> <p>Carcinoma con componente melanótico</p> <p>Carcinoma lobular invasivo</p> <p>Carcinoma tubular</p> <p>Carcinoma invasivo cribiforme</p> <p>Carcinoma medular</p> <p>Carcinoma mucinoso y otros tumores con abundante mucina</p> <p>Carcinoma mucinoso</p> <p>Cistoadenocarcinoma y carcinoma mucinoso con células columnares</p> <p>Carcinoma con células en anillo de sello</p> <p>Tumores neuroendócrinos</p> <p>Carcinoma neuroendocrino sólido</p> <p>Tumor carcinoide atípico</p> <p>Carcinoma neuroendócrino de células grandes</p> <p>Carcinoma papilar invasivo</p> <p>Carcinoma micropapilar invasivo</p> <p>Carcinoma apócrino</p> <p>Carcinomas metaplásicos</p> <p>Carcinoma metaplásico epitelial puro</p> <p> Carcinoma de células escamosas</p> <p> Adenocarcinoma con metaplasia de células fusiformes</p> <p> Carcinoma adenoescamoso</p> <p> Carcinoma mucoepidermoide</p> <p>Carcinomas metaplásicos mixtos epiteliales/mesenquimales</p> <p>Carcinoma rico en lípidos</p> <p>Carcinoma secretor</p> <p>Carcinoma oncocítico</p> <p>Carcinoma adenoideo quístico</p> <p>Carcinoma de células acinares</p> <p>Carcinoma de células claras rico en glicógeno</p> <p>Carcinoma sebáceo</p> <p>Carcinoma inflamatorio: definido clínicamente como eritema y edema, involucra por lo menos un tercio de la mama.</p>
--

Fuente: Lakhani, Sunil R, Internacional Agency for Reseach on Cáncer, World Health Organizati3n, Classification of Tumors of the Breast. Francia. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2012, 4 ed.

8.1 ANEXO No.3:

SCARFF BLOOM RICHARDSON MODIFICADO SEGÚN ELSTON et al.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	PUNTAJE
FORMACIÓN DE TUBULOS (DENTRO DEL TUMOR)	
>75	1
10-75%	2
<10%	3
Conteo mitótico en 10 campos de alto poder (El área de campo depende de cada microscopio) Diámetro del campo de 0.44mm/área del campo 0.152mm ²	
0-5	1
6-10	2
>11	3
Diámetro del campo de 0.59mm/área del campo 0.274mm ²	
0-9	1
10-19	2
>20	3
Score Total 3-5 Grado I, Bien diferenciado 6-7 Grado II, Moderadamente diferenciado 8-9 Grado III, Mal diferenciado	

Fuente: Rosen PP, et al. Rosen's Breast Pathology 2 ed. Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:v2 p 325-364

8.1 ANEXO No.4:

INDICE DE ALLRED

PROPORCIÓN 0= No tiñe 1= <1% núcleos teñidos 2= 1-10 % núcleos teñidos 3=11-33% núcleos teñidos 4=34-66% núcleos teñidos 5=67-100% núcleos teñidos
INTENSIDAD 0= No tiñe 1= Tinción pálida 2= Tinción moderada 3= Tinción intensa
Índice total= Intensidad + ProporciónMáximo de 8 puntos Se considera positivo el puntaje mayor o igual a 3
Fuente: Lester SC, Bose s, Chen Y, Connolly JL, Protocol for the Examination of Specimens From Patients with Invasive Carcinoma of the Breast. AJCC/UICC TNM 2012 7 ed.

8.1 ANEXO No.5:

ESCALA DE LECTURA E INTERPRETACIÓN DE HER2/NEU POR INMUNOHISTOQUÍMICA	
RESULTADO	INTERPRETACIÓN
Negativo	0 Membrana celular no coloreada 1+ Coloración incompleta de membrana celular en cualquier proporción de células tumorales
Indeterminado Equívoco	2+ Membrana de coloración completa no uniforme o débil en intensidad con distribución circunferencial en al menos 10% de células tumorales.
Positivo	3+ Membrana con coloración intensa y uniforme en mayor del 30% de células tumorales.

Fuente: Lester SC, Bose S, Chen Y., Connolly JL, De Baca ME, Fitzgibbons PL. Protocol for the Examination of Specimens From Patients Whith Invasive Carcinoma of the Breast. AJCC/UICC TNM 2012. 7ed

PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "Prevalencia del cáncer de mama con inmunohistoquímica triple negativo" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.