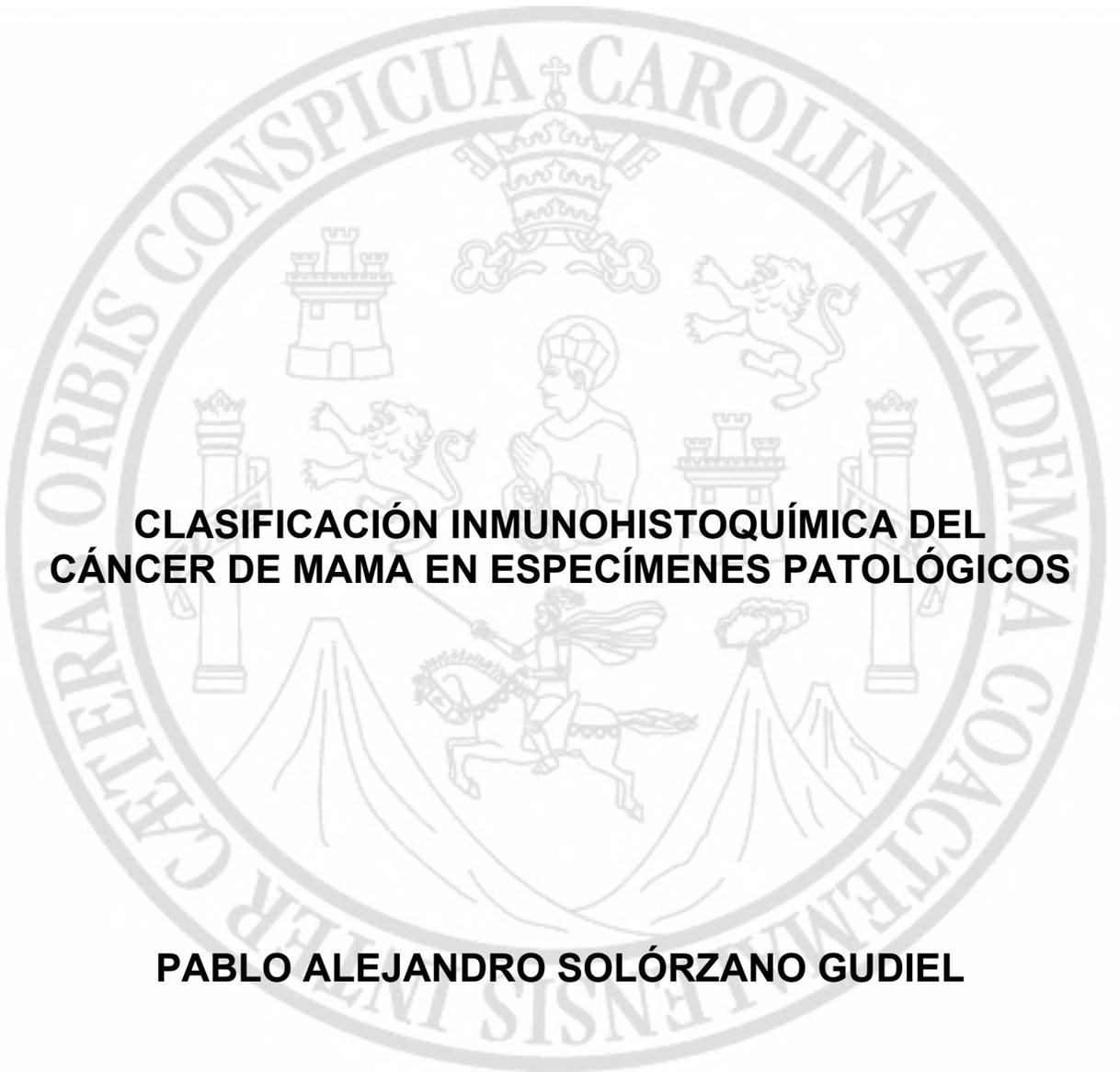


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a man on horseback, holding a staff, surrounded by various heraldic symbols including castles, lions, and a crown. The Latin motto "CETERA SUB IUSTIS INTER CAELUM ET TERRAS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMENSIS" is inscribed around the perimeter of the seal.

**CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL
CÁNCER DE MAMA EN ESPECÍMENES PATOLÓGICOS**

PABLO ALEJANDRO SOLÓRZANO GUDIEL

**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
Maestro en Patología con Énfasis en Anatomía Patológica**

Marzo 2022



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

ME.OL131.2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Pablo Alejandro Solórzano Gudiel

Registro Académico No.: 200610032

No. de CUI : 1951252231201

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 **CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CÁNCER DE MAMA EN ESPECÍMENES PATOLÓGICOS**

Que fue asesorado por: Dr. Orlando Rodas Pernillo, MSc.

Y revisado por: Dr. Eddy Rene Rodríguez, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Marzo 2022**

Guatemala, 21 de Octubre de 2021.

Dr. Rigoberto Velásquez Paz MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



/s/

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

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: maestriasyespecialidades@medicina.usac.edu.gt

Ciudad de Guatemala, 20 de enero de 2021.

Doctor
OSCAR LEONEL MORALES ESTRADA, MSc.
Coordinador Específico.
Programa de Maestrías y Especialidades.
Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad de San Carlos de Guatemala.
Presente.

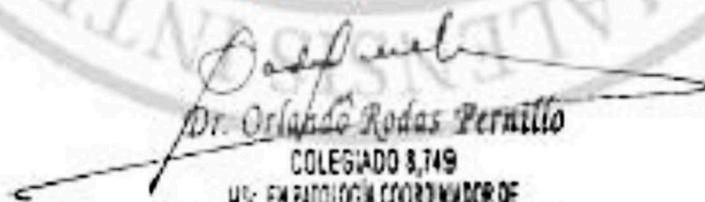
Respetable Dr. Morales.

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor **PABLO ALEJANDRO SOLÓRZANO GUDIEL**, Carné No. 200610032 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Patología con Énfasis en Patología Anatómica y Clínica, el cual se titula: **"CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CÁNCER DE MAMA EN ESPECÍMENES PATOLÓGICOS."**

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. **SOLÓRZANO GUDIEL**, 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,

"ID Y ENSEÑAR A TODOS"



Dr. Orlando Rodas Pernillo
COLEGIADO 8,749
MSc. EN PATOLOGÍA COORDINADOR DE
LA MAESTRÍA EN PATOLOGÍA, HOSPITAL ROOSEVELT

Dr. Orlando Rodas Pernillo, MSc.
Asesor de Tesis.

Ciudad de Guatemala, 20 de enero de 2021.

Doctor

ORLANDO RODAS PERNILLO, MSc.

Docente responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Patología con Énfasis en Patología Anatómica.

Hospital Roosevelt.

Presente.

Respetable Dr. Rodas.

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor **PABLO ALEJANDRO SOLÓRZANO GUDIEL**, Carné No. 200610032 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Patología con Énfasis en Patología Anatómica y Clínica, el cual se titula: **"CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CÁNCER DE MAMA EN ESPECÍMENES PATOLÓGICOS."**

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. **SOLÓRZANO GUDIEL**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **DICTAMEN POSITIVO** sobre dicho trabajo y confirmo que 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,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



DR. EDDY RENÉ RODRIGUEZ, MSc.
REVISOR DE TESIS.

Dr. Eddy Rodríguez
MSc Cirugía General
Colegiado 7038



DICTAMEN.UdT.EEP/058-2021

Guatemala, 19 de abril de 2021

Doctor

Orlando Rodas Fernillo, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Patología con Énfasis en Patología Anatómica y Clínica

Hospital Roosevelt

Doctor Rodas Fernillo:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final del médico residente:

PABLO ALEJANDRO SOLÓRZANO GUDIEL

De la Maestría en Patología con Énfasis en Patología Anatómica y Clínica, registro académico 200610032. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

“CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CÁNCER DE MAMA EN ESPECÍMENES PATOLÓGICOS”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.

Responsable

Unidad de Tesis

Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/arin -

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	20
• 3.1. OBJETIVO GENERAL	20
• 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	21
• 4.1. TIPO DE ESTUDIO	21
• 4.2. POBLACIÓN	21
• 4.3. SELECCIÓN DE MUESTRA	21
• 4.4. UNIDAD DE ANÁLISIS	21
• 4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	21
• 4.6. VARIABLES ESTUDIADAS	21
• 4.7. CUADRO DE OPERACIONABILIDAD DE VARIABLES	22
• 4.8. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	23
• 4.9. DESCRIPCIÓN DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN	23
• 4.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
• 4.11. ASPECTOS ÉTICOS	24
V. RESULTADOS	25
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	28
• 6.1. CONCLUSIONES	30
• 6.2. RECOMENDACIONES	31
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA	32
VIII. ANEXOS	35

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1. “Diagnóstico Histológico de Cáncer de Mama.” ----- Página 26.

Tabla No. 2. “Grado Histológico (Escala de Scarff Bloom Richardson) del Cáncer de Mama.”
----- Página 26.

Tabla No. 3. “Tipificación de Subtipo Inmunohistoquímico del Cáncer de Mama.” -----
----- Página 27.

RESUMEN

Objetivo: Clasificar el cáncer de mama en especímenes recibidos en el laboratorio de Patología del Hospital Roosevelt usando marcadores inmunohistoquímicos RE, RP y HER-2. Obteniendo cuatro subtipos diferentes, destacando por frecuencia el Subtipo Luminal A (RE+, RP+/-, HER-2-), el triple negativo ((RE-, RP-, HER-2-), el HER-2 positivo ((RE-, RP-, HER-2+) y el luminal B ((RE+, RP+/-, HER-2+).

Población y métodos: estudio transversal en especímenes de mama con diagnóstico histológico de cáncer de mama, en las que se usó marcadores de inmunohistoquímica para receptores de estrógeno, progesterona y HER-2, realizado en el período de enero de 2018 a octubre de 2018, identificando 65 casos que cumplieron criterios de inclusión y exclusión, en los cuales se complementó el diagnóstico usando marcadores de inmunohistoquímica permitiendo la clasificación en grupos moleculares llamados subtipos.

Resultados: el tipo histológico más común hallado fue el carcinoma ductal infiltrante con un 75.38%, hallazgo muy cercano a lo descrito en literatura internacional; el grado histológico más común fue el Moderadamente Diferenciado según la escala de Scarff Bloom Richardson con un 53.85%; al someter las muestras del estudio a marcadores de inmunohistoquímica, se obtiene que el subtipo más común es el Luminal A con un 73.58%, infiriendo en base a los resultados obtenidos que la población a estudio padece mayoritariamente una neoplasia maligna de origen ductal de grado histológico intermedio y basados en inmunohistoquímica pueden tener un buen pronóstico de sobrevida con el tratamiento idóneo.

Palabras Clave: Cáncer de mama, Clasificación, Histología, Estudios de Inmunohistoquímica.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia que a nivel mundial presenta una mayor incidencia en mujeres; llegando en regiones geográficas específicas a ser 1/3 de los nuevos diagnósticos neoplásicos. En Guatemala, debido a factores socioculturales esta neoplasia ocupa el segundo lugar de incidencia, por detrás del cáncer cervico-uterino.

Histológicamente el cáncer comienza cuando las células crecen descontroladamente sobrepasando a las células normales, lo cual dificulta que el cuerpo funcione de la manera que debiera. El cáncer de mama se origina cuando las células en la comienzan a crecer en forma descontrolada. Estas células normalmente forman un tumor que a menudo se puede observar en una radiografía o se puede palpar como una protuberancia. El cáncer es maligno si las células pueden crecer invadiendo los tejidos circundantes o propagándose (metástasis) a áreas distantes del cuerpo. El cáncer de mama ocurre casi exclusivamente en las mujeres, pero los hombres también lo pueden padecer.

La mayoría de los cánceres de mama son “carcinomas”, que surgen de células epiteliales que revisten a los órganos y a los tejidos. De hecho, los cánceres de mama son a menudo un tipo de carcinoma llamado adenocarcinoma que se origina en las células que producen glándulas (tejido glandular) mismo que encontramos en los conductos (conductos galactóforos) o en los lobulillos (glándulas productoras de leche). Así mismo estos pueden surgir otros tipos como lo son los sarcomas que hallan su origen en tejido muscular y/o adiposo cercano. Según su localización anatómica pueden ser Carcinoma Ductal Infiltrante (que surge en los conductos galactóforos) que es el más común en un 80% y el Carcinoma Lobulillar Infiltrante (que surge en los lobulillos galactóforos) en un 10 a 12%. Los otros tipos suman entre 8 y 10% de los casos entre estos los carcinomas adenoquistico, adenoescamoso de bajo grado, medular, mucinoso o coloide, papilar y tubular, entre otros.

(1)

Los marcadores inmunohistoquímicos, son un procedimiento especial de coloración con tinta que se realiza sobre tejido mamario canceroso. Se utiliza para determinar si las células cancerosas tienen receptores HER-2/Neu y receptores de hormonas femeninas

(receptores para estrógeno y para progesterona) en su superficie mediante la fijación de estos a sustancias específicas del tejido. Acorde a esta interacción se pueden clasificar en cuatro grupos mayores que son Luminal A, Luminal B, HER-2 y triple negativo. **(2)**

Según Bermúdez y Rarada, en un estudio realizado en Caracas con 651 casos de carcinoma mamario a los que se les realizó marcadores inmunohistoquímicos, concluyeron que el carcinoma ductal infiltrante de tipo clásico es el tumor maligno más frecuente, por lo general es poco diferenciado lo que representan una conducta biológica agresiva y su pronóstico es determinado por la expresión aumentada de HER-2 y su negatividad a receptores hormonales. Expresaron que este tipo de carcinoma es el más común tanto en el mundo como en Latinoamérica, con una incidencia que varía de 65% a 80%. En 2014, Pérez-Rodríguez, manifestó en un estudio con 1380 casos del Instituto Mexicano del Seguro Social, que el subtipo más frecuente es el luminal A, y que junto con el luminal B son los que tienen mejor pronóstico en comparación con el triple negativo y HER2. Por lo que se realizó un estudio transversal, sobre la clasificación del cáncer de mama mediante el uso de marcadores inmunohistoquímicos, siendo estos los anticuerpos Receptor de Estrógeno, Receptor de Progesterona y HER2-Neu.

II. ANTECEDENTES

El cáncer de mama es el cáncer que con más frecuencia afecta a las mujeres a nivel mundial, esto según la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, que en 2012 expresó que la incidencia mundial fue de 1,667,000 casos, que representa el 25 % de todos los cánceres diagnosticados en ese año. **(3)**

Acorde a datos generados por el Sistema de Información Gerencial en Salud (SIGSA), el Centro Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, indicó que en el año 2014 fueron reportados a SIGSA 60 casos nuevos de cáncer de mama, con una Tasa de Incidencia de 2 casos por cada 10,000 habitantes, representando para ese año el segundo lugar a nivel nacional en cuanto a casos nuevos y tasa de incidencia. **(4)** Según datos generados por la herramienta Globocan de la Organización Mundial de la Salud, en Guatemala para el 2018 se presenta una incidencia para cáncer de mama de 1791 casos nuevos, con una mortalidad de 485 casos y con una prevalencia estimada para 5 años de 1359 casos. En Estados Unidos, se estima que para el 2017 se producirán unas 40,890 muertes (40,450 mujeres y 440 hombres) a causa del cáncer de mama. La Tasa de Supervivencia de 5 años de las personas con el cáncer de mama es del 89 %. La tasa de 10 años es del 83 % y la tasa de 15 años es del 78 %. **(5)(6)**

Actualmente el análisis de los perfiles de expresión genética constituye la mejor forma de clasificar los carcinomas de mama, pero en la mayoría de los hospitales su uso se encuentra limitado ya que son técnicas costosas y difíciles de aplicar en material parafinado. En la práctica, la mayor parte de los diagnósticos de rutina se realiza mediante hematoxilina-eosina y técnicas de inmunohistoquímica. Diversos estudios han sugerido que, con un limitado número de marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, HER-2), se pueden clasificar los carcinomas de mama en subtipos equivalentes a aquéllos basados en perfiles de expresión génica. La ventaja del estudio inmunohistoquímico es que utiliza marcadores que se encuentran disponibles en la mayoría de los servicios de Anatomía Patológica y puede aplicarse sobre material archivado del que se puede obtener información clínica y evolutiva. **(7)**

Los marcadores inmunohistoquímicos tienen un papel fundamental en la evaluación del pronóstico del cáncer de mama. Su uso ha crecido mucho en los últimos años. Algunos marcadores, son importantes para predecir el pronóstico del cáncer de mama. La determinación de receptores estrogénicos (RE) y de progesterona (RP) en las biopsias de carcinomas infiltrantes antes del comienzo de las medidas terapéuticas es una práctica habitual en el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama. La mayoría de los autores muestra que existe una asociación positiva entre la presencia de receptores de hormonas y un pronóstico más favorable. **(8)**

En el Hospital Roosevelt, no se cuentan con los recursos necesarios para la determinación de perfiles de expresión genética, por lo que la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas de marcadores tumorales HER- 2, Receptores de Estrógeno y Progesterona, permitirán mejorar el valor diagnóstico y pronóstico de las pacientes con especímenes con neoplasia, a un costo menor. El uso protocolizado de marcadores de inmunohistoquímica mejora las posibilidades diagnósticas y de terapéutica eficiente para las pacientes. Hecho demostrado en la presente investigación donde se lograron distinguir 4 subtipos distintos de carcinoma de mama, para los cuales están desarrollados terapias específicas, siendo el Subtipo Luminal A se presenta en el 73.85% de los casos sometidos a las técnicas de inmunohistoquímica; tomando este ejemplo estas pacientes son candidatas para terapia específica con tamoxifeno y fulvestrant.

MAMA

La mama está constituida por múltiples lóbulos y lobulillos donde se produce la leche. Los lóbulos y lobulillos están unidos por una serie de tubos denominados ductos o conductos galactóforos que conducen la leche hacia el pezón.

La glándula está rodeada de tejido graso que proporciona consistencia y volumen a la mama. Desde el nacimiento hasta la edad adulta, las mamas sufren más cambios que ningún otro órgano. Bajo el influjo de las hormonas femeninas (estrógenos y progesterona), las mamas crecen durante la pubertad y se ven influenciadas en la edad reproductiva por los ciclos menstruales. En la menopausia, los niveles hormonales descienden y gran parte de la glándula mamaria se atrofia y es sustituida por grasa. **(9)**

ANATOMÍA DE LA MAMA

Las mamas se ubican sobre el músculo pectoral mayor y por lo general se extienden verticalmente desde el nivel de la segunda costilla, hasta la sexta o séptima. En sentido horizontal, se extiende desde el borde del hueso esternón hasta una línea media, imaginaria, de la axila. A nivel del extremo anterior más distal del tórax, a la altura del tercer espacio intercostal, la piel se especializa para formar la areola y el pezón.

Cada mama limita en su cara posterior con la aponeurosis o fascia del músculo pectoral y contiene abundante tejido graso allí donde no hay tejido glandular. La grasa y el tejido conectivo, junto con los ligamentos de Cooper (que unen la glándula a la piel) constituyen un verdadero ligamento que dan forma y la sostienen, permitiendo el deslizamiento normal del seno sobre los planos musculares subyacentes. La mama, además, contiene vasos arteriales, venosos y linfáticos, así como elementos nerviosos. No existe dentro del seno nada que se parezca a una cápsula continua que envuelva a la mama.

El cuadrante superior lateral (el más alejado del esternón) se extiende diagonalmente en dirección a la axila y se le conoce como la cola de Spence. Una delgada capa de tejido mamario se extiende desde la clavícula por arriba, hasta la séptima u octava costilla por abajo y desde la línea media hasta el borde del músculo dorsal ancho. No es raro encontrar tejido mamario en pleno hueco de la axila o bajo la piel, en la cara anterior del abdomen.

La circulación sanguínea arterial de las mamas proviene de la arteria torácica interna que deriva de la arteria subclavia; de la arteria torácica lateral, de la arteria toracoacromial y de las arterias intercostales posteriores. El drenaje venoso de los senos es realizado principalmente por la vena axilar, aunque también pueden participar las venas torácicas interna e intercostales. Tanto los hombres como las mujeres tienen una gran concentración de vasos sanguíneos y nervios en los pezones. En ambos sexos, los pezones tienen capacidad eréctil como respuesta tanto a estímulos sexuales, como al frío. La inervación de las mamas es dada por estímulos de ramas anteriores y laterales de los nervios intercostales cuatro a seis, provenientes de los nervios espinales. El pezón es inervado por la distribución de dermatomas por el nervio torácico T4. **(10)**

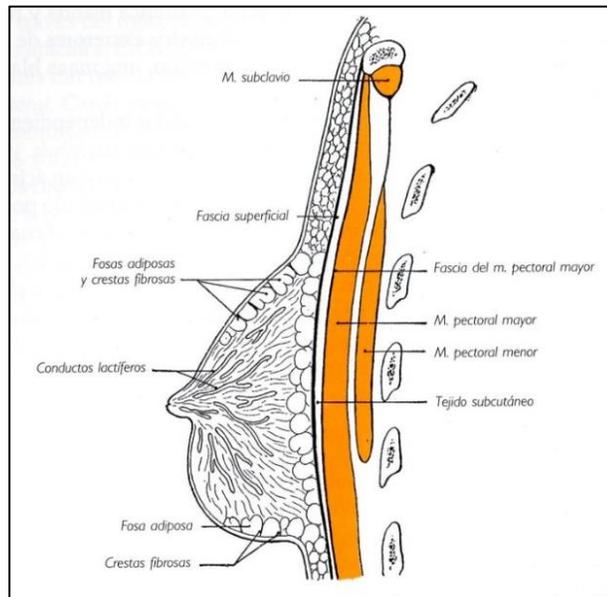


Fig. 1. Corte sagital de la mamá. Fuente: Rouvieré, H. Delmas, A. Anatomía Humana: descriptiva, topográfica y funcional. 11va. edición. Masson. Tomo 2, p.357

HISTOLOGÍA

La glándula mamaria consta de dos elementos fundamentales: los acinos glandulares, donde se encuentran las células productoras de leche y los ductos, un conjunto de estructuras tubulares y huecas, ramificadas en forma de árbol, cuyas luces confluyen progresivamente en canalículos más y más gruesos hasta terminar en uno de los doce a dieciocho vértices llamados galactóforos. Los galactóforos son dilataciones ductales a modo de reservorios situados inmediatamente por detrás del pezón, formados por un epitelio escamoso no queratinizado.

En la base del conjunto areola-pezón se localizan las células mioepiteliales, estrictamente epiteliales en cuanto a su origen, aunque con la particularidad de que son capaces de contraerse a la manera de fibras musculares. Estas células, rodeadas por fibras musculares lisas en forma radial, provocan la erección del pezón ante estímulos como succión, roce, tacto y frío, produciendo la salida de la leche almacenada en los galactóforos.

El resto de las mamas está compuesto por tejido conjuntivo -colágeno y elastina-, tejido adiposo (grasa) y una aponeurosis llamada ligamento de Cooper. La proporción de glándula y tejido adiposo parte de 1:1 en mujeres que no están lactando, hasta 2:1 en mujeres lactantes. **(11)**

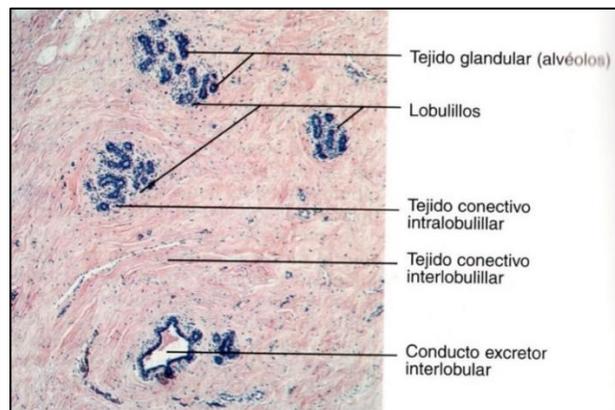


Fig. 2. Histología del tejido mamario (H.E.). Geneser, Finn. Histología. 3ra. Edición. E.M. Panamericana. 2000. p. 679.

CARCINOMA DE MAMA

El cáncer de mama consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular entre los conductos delgados que conectan a modo de ramas de un árbol los racimos de lóbulos y lobulillos que componen la glándula mamaria. Como en otros tumores malignos, estas células se caracterizan por presentar particularidades propias de las células embrionarias: son células diferenciadas que han aumentado enormemente sus capacidades reproductivas y que se han vuelto inmortales, es decir, no pueden envejecer. El diagnóstico del cáncer de mama requiere el examen microscópico de una biopsia del tejido mamario sospechoso. La exploración física, la mamografía y otros exámenes de rutina son eficaces en el diagnóstico temprano de la enfermedad.

Los tipos de cáncer que se desarrollan con más frecuencia son el cáncer ductal, si ocurre en los conductos, y el carcinoma lobular, si ocurre en los lóbulos. El cáncer de mama es raro en los varones. Más del 99 % de los casos ocurre en mujeres.

Etiología: Se conocen numerosos factores que son parcialmente responsables de la aparición del cáncer, pero en la mama no ha sido posible encontrar uno claramente dominante, algo que sí ha ocurrido con el cáncer de pulmón y el consumo de cigarrillos. Existen factores estimulantes del cáncer de mama de importancia indiscutida, como ocurre con algunas hormonas sexuales, sobre todo estrógenos y progesterona.

Debido al inexplicable aumento de la incidencia de esta neoplasia en los países occidentales desarrollados, algunos investigadores han establecido una relación entre la

precocidad de la menarquia y el aumento anual de su incidencia. Un factor crucial que puede explicar el porqué de este aumento está relacionado con cambios en la dieta relacionados con el modo de vida en occidente. Quizá el simple aumento calórico en la dieta adelanta la menarquia, lo que expone a la mama a una situación de aumento del riesgo de contraer cáncer, ya que durante la primera fase de cada ciclo menstrual se produce una multiplicación de las mitosis en las células ductales de las mamas. Sin embargo, es probable que los cambios en la dieta sean cualitativos (además de cuantitativos) y se relacionen con dietas ricas en grasas animales, una fuente potencial de xenoestrógenos.

El factor o la combinación de factores que actúan como desencadenante primario del cáncer no ha sido todavía establecido de manera definitiva todavía. Pero sí sabemos que, sean cuales sean, están íntimamente relacionados con alteraciones en el ADN celular. Se invocan las mutaciones genéticas espontáneas o inducidas por diferentes agentes, así como el fallo en los mecanismos reparadores del ADN dañado y el fracaso del sistema inmunocompetente en reconocer y eliminar las células cancerosas. **(12)**

CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE MAMA: esta se realiza en base a las características de rasgos anatomopatológicos, macroscópicos y microscópicos que los distinguen. Acorde a su localización anatómica pueden clasificarse en la distribución siguiente:

- a) Cuadrante superior externo: 50%
- b) Región sub-areolar: 20%
- c) Cuadrantes restantes: 10%
- d) Multicentricidad y bilateralidades posibles: 20%

De acuerdo con su origen histológico los carcinomas pueden ser acuerdo a su incidencia: lobulillares si tienen su origen en los sacos o lobulillos galactóforos, y ductales si tienen su origen en los conductos galactóforos, no obstante, existen otros grupos menores como los mucinosos, intraductales y otros. Acorde a estudios histológicos los carcinomas son clasificados en dos grandes grupos el primero los carcinomas no invasivos y el segundo los carcinomas infiltrantes. Uniendo estos criterios se clasifican los carcinomas acordes a su origen y a su potencial de infiltración a otras regiones histológicas de la glándula mamaria. **(13)**

CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

El carcinoma ductal infiltrante (CDI) es la forma más frecuente de cáncer de mama invasiva constituyendo un 80% de todos los casos y se caracteriza por ser una masa o tumoración con límites no bien delimitados. En la mamografía aparece con bordes mal constituidos con trabéculas y tejido graso con áreas de necrosis y hemorragia que pueden aparecer como calcificaciones. En el examen físico, la tumoración tiene una constitución más rígida o firme que las lesiones benignas del seno. Bajo el microscopio, las células cancerosas invaden y reemplazan los tejidos circundantes normales.

El pronóstico y la expectativa de vida de pacientes con CDI dependen en parte del subtipo histológico de cada caso. Los carcinomas mucinosos, papilares, cribriformes y tubulares tienen una sobrevida más extensa y las recurrencias son mucho menos frecuentes. En los casos de CDI indeterminados o no especificados, la sobrevida es intermedia. Finalmente, las formas menos frecuentes del cáncer de mama ductal, como el sarcomatoide o el carcinoma inflamatorio, tienen pronósticos pobres. En la revisión física suele manifestarse con presencia de zonas duras que histológicamente son calcificaciones y es muy frecuente encontrarlo en el cuadrante inferior externo.

Otros factores predisponentes sobre el pronóstico del CDI son el estadio del cáncer al momento del diagnóstico, la expresión de receptores hormonales y la presencia de oncogenes como el HER2/neu, los cánceres mamarios, se pueden identificar en la mamografía por una apariencia física puntiforme, espiculada como la concha del cangrejo en vista superior, en un alto porcentaje normalmente retraen el pezón.

El tratamiento del CDI por lo general comienza con la extirpación de la masa principal del tumor y el tomar muestras de los ganglios linfáticos. Después del análisis de estos tejidos extraídos se puede determinar el diagnóstico y el estadio del carcinoma. La terapia suele ser adyuvante con una combinación de quimioterapia, radioterapia, y terapia hormonal como el tamoxifeno. El tratamiento y las opciones disponibles dependen del estado de salud del paciente, su edad y otros factores, puesto que no todos los pacientes son tratados de la misma planificación. **(14)**

CARCINOMA DUCTAL IN SITU O NO INVASIVO

El carcinoma ductal in situ (CDIS) es el tipo más común de cáncer de mama no invasivo. Ductal significa que el cáncer comienza dentro de los conductos lácteos, carcinoma se refiere a cualquier cáncer que comienza en la piel u otros tejidos (incluyendo tejido mamario) que cubren o revisten los órganos internos, y la frase in situ significa “en su lugar original”. El CDIS se denomina “no invasivo” debido a que no se propaga fuera del conducto lácteo hacia otros tejidos mamarios circundantes normales. El CDIS no pone en peligro la vida, pero padecer CDIS puede aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer de mama invasivo más adelante.

Cuando se ha padecido CDIS, se tiene más riesgo de que el cáncer regrese o que se desarrolle un nuevo cáncer de mama que una persona que nunca antes padeció la afección. La mayoría de los casos de recurrencias se dan dentro de los 5 a 10 años siguientes al diagnóstico inicial. El riesgo de una recurrencia es menor del 30 %.

Las mujeres que se sometieron a cirugía con preservación de mama (lumpectomía) para CDIS sin terapia de radiación presentan alrededor de 25 a 30 % de riesgo de sufrir una recurrencia en algún momento en el futuro. Incluir la terapia de radiación en el plan de tratamiento luego de una cirugía disminuye el riesgo de recurrencia a un 15 % aproximadamente. Si el cáncer de mama regresa luego de un tratamiento previo de CDIS, la recurrencia es no invasiva (CDIS nuevamente) cerca de la mitad de las veces, e invasiva la otra mitad. (El CDIS en sí mismo es NO invasivo). De acuerdo con la Sociedad Americana del Cáncer, cada año se diagnostican en los Estados Unidos alrededor de 60 000 casos de CDIS, lo que representa aproximadamente 1 de cada 5 nuevos casos de cáncer de mama.

Existen dos motivos principales para que la cifra sea tan alta y haya aumentado con el tiempo:

- Las personas viven mucho más tiempo. A medida que envejecemos, aumenta el riesgo de cáncer de mama.
- Más personas se realizan mamografías, y la calidad de las mamografías ha mejorado. Gracias a la mejor detección, más casos de cáncer se identifican en estadios tempranos. **(15)**

Para su diagnóstico se suele utilizar una combinación de procedimientos: **(16)**

Exploración física de las mamas: es posible que el médico palpe un pequeño bulto en la mama durante la exploración física, si bien la presencia de un bulto notorio es rara en un CDIS. En los casos en que no sea posible palpar el CDIS en una exploración física, generalmente puede detectarse mediante una mamografía.

Mamografía: el CDIS por lo general se detecta con una mamografía. A medida que las células cancerosas viejas mueren y se acumulan, se forman pequeños depósitos de calcio (llamados “calcificaciones” o “microcalcificaciones”) dentro de las células descompuestas.

Biopsia: si la mamografía muestra una anomalía, es posible que el médico te indique una biopsia. Existen dos tipos de biopsia que se realizan mediante una cirugía menor (las biopsias más invasivas son poco frecuentes con el CDIS):

Biopsia de aspiración con aguja fina: se inserta en la mama una aguja hueca muy pequeña. Se extrae una muestra de las células y se las analiza con un microscopio. Este método no deja cicatrices.

Biopsia con aguja gruesa: se introduce una aguja de mayor tamaño para extraer varias muestras (de mayor tamaño) de tejido de la zona sospechosa. Para que la aguja gruesa atraviese la piel, el cirujano debe hacer un pequeño corte. Esta técnica deja una cicatriz diminuta que apenas se puede percibir durante algunas semanas. Si no es posible extraer células o tejidos mediante una biopsia con aguja, o bien la biopsia no genera resultados definidos (no son concluyentes), puede ser necesario aplicar una técnica de biopsia más compleja. Estas biopsias se parecen más a cirugías normales que las biopsias con aguja.

Biopsia incisional: durante una biopsia incisional, se extrae una pequeña porción de tejido para analizarlo.

Biopsia excisional: en una biopsia excisional, se intenta extraer de la mama la totalidad del bulto con tejido presuntamente afectado.

Las biopsias se realizan únicamente para llegar a un diagnóstico. Si se diagnostica un CDIS, es necesario realizar una cirugía posterior para garantizar la extirpación total del cáncer con “márgenes libres”, es decir, se extirpa también un borde de tejido sano alrededor

del cáncer. Esto implica someterse a una lumpectomía o, en algunos casos (con una gran zona de CDIS, por ejemplo), una mastectomía. **(17)**

CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

El carcinoma lobulillar infiltrante, carcinoma lobulillar invasor o carcinoma lobulillar invasivo es un carcinoma con origen en los acinos glandulares de las glándulas mamarias, cuyas células proliferan rompiendo la membrana basal e infiltrando los tejidos adyacentes. Es decir, en el carcinoma lobulillar infiltrante, el cáncer se disemina desde los lobulillos mamarios hasta el tejido normal circundante. Este tipo de cáncer representa aproximadamente el 5% de todos los cánceres. La edad de las mujeres en que se diagnostica este cáncer con mayor frecuencia es entre los 45 y los 56 años, aunque se verifican casos en prácticamente todas las edades, entre los 28 y los 86 años. Representa el 5-10% del total de cánceres de mama.

Con frecuencia, el carcinoma lobulillar infiltrante puede encontrarse en más de una región del mismo seno (multicéntrico) o bien en ambos senos (bilateral), esto último entre 6 y 28%. Vistas al microscopio, las células de este tumor son pequeñas, con núcleos regulares y redondos y con nucléolos discretos. Las mitosis son escasas y el citoplasma poco abundante que, a veces, muestra vacuolas que contienen mucina. Se disponen formando hileras ('fila india') o rodeando estructuras ductales normales (patrón 'en diana'). La presencia de carcinoma lobulillar 'in situ' se considera un factor de riesgo para desarrollar un carcinoma infiltrante de mama, siendo la mayoría de tipo histológico ductal.

Su diagnóstico es que invade el estroma de manera lineal, con escasa reacción desmoplásica circundante, el carcinoma lobulillar infiltrante puede pasar desapercibido frente a métodos de detección físico-clínicos, en particular en los primeros estadios en los que este tipo de cáncer no resulta aparente al tacto, como así también frente a los métodos mamográficos. La mamografía no muestra signos de sospecha hasta en un 40% de los casos, debido al patrón de crecimiento difuso del tumor que resulta enmascarado por el parénquima glandular. También puede pasar inadvertido en los primeros estadios de lesiones no palpables. Las ecografías pueden no coadyuvar a un diagnóstico temprano, al presentar este carcinoma como áreas hipoecogénicas de márgenes imprecisos y mala transmisión acústica.

La resonancia magnética es más precisa para definir la extensión histológica del cáncer lobulillar invasor resecado en comparación con la mamografía. Las biopsias realizadas con punción-aspiración con aguja fina, cuando son correctamente efectuadas sobre tumores de mama palpables, permiten obtener suficiente material citológico para realizar un adecuado diagnóstico. Por su parte, las biopsias con aguja gruesa o biopsias "core" facilitan la detección. **(18)**

El protocolo de tratamiento del carcinoma lobulillar infiltrante o invasivo requiere en general de mastectomía. Se contraindica de forma absoluta la cirugía conservadora del seno en los siguientes casos:

- Cuando el tumor es > 4 cm;
- Con multicentricidad clínico patológica o radiológica;
- Con microcalcificaciones difusas que comprometan el seguimiento;
- Con embarazo en el primero o segundo trimestre.
- Con borde positivo en la re-excisión.

La aplicación de radioterapia y quimioterapia, como la ocasión, técnica, dosis y/o duración de cada tratamiento, depende de cada caso particular. Igualmente, la mastectomía podría diferirse a favor de la aplicación de radioterapia o quimioterapia, dependiendo entre otros factores del grado de avance de la enfermedad. En etapas avanzadas, el cáncer puede diseminarse hasta otras partes del cuerpo a través de los sistemas sanguíneo y linfático. **(19)**

CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU O NO INFILTRANTE

El carcinoma lobulillar in situ (CLIS), es un término médico que se refiere a cambios neoplásicos no cancerosos en las células que revisten los lóbulos o lobulillos de la mama en los extremos distales de los conductos mamarios. Se denomina in situ, porque la enfermedad no es infiltrante. A pesar de que el carcinoma lobulillar in situ no es un cáncer, su presencia indica un riesgo mayor en la aparición de cáncer de mama, aunque no todas las pacientes con un carcinoma in situ, incluyendo los peores casos, desarrollan cáncer de mama. El carcinoma lobulillar in situ es más frecuente en mujeres que aún no han arribado a la menopausia. Descrito por primera vez por Foote y Stewart en 1941, constituye entre el

3 al 5% de los carcinomas de la mama y es, por lo general, una enfermedad de mujeres premenopáusicas.

En la histología el CLIS es una proliferación sólida y oclusiva de los lobulillos y otros conductos peri lobulillares. Los acinos de las glándulas se ven dilatados y ocupados por células pequeñas y por lo general uniformes, siendo pleomórficas solo en la afectación ductal del carcinoma, es decir, cuando aparece en los conductos mamarios. Estas células no han invadido los tejidos más profundos del seno, ni se han propagado a otros órganos del cuerpo. Rara vez se ve necrosis o calcificación y de aparecer ocurre en las etapas más avanzadas de la enfermedad.

El carcinoma lobulillar in situ no aparece en una mamografía o radiografía del seno. Por lo general, se descubre al azar, cuando se extrae una muestra de tejido mamario con el fin de ser examinado bajo el microscopio o cuando se realiza una biopsia de alguna masa o tumoración en el seno.

El tratamiento para el carcinoma lobulillar in situ casi siempre se trataba con una mastectomía o resección del seno. En el presente, se indican terapias menos agresivas y más conservadoras y no siempre es necesario tratar todos los casos diagnosticados, a menudo se recomienda hacer seguimiento médico cada 6-12 meses y mamografías cada 1 a 2 años en busca de cambios mamarios que puedan sugerir los estadios iniciales del cáncer de mama.

Muy rara vez se realiza una mastectomía bilateral, es decir, la remoción de ambos senos y ocurre solo en mujeres con un alto riesgo familiar de cáncer de mama o si es elección de la paciente para aliviar la ansiedad asociada al riesgo de contraer cáncer de mama. La radioterapia no juega ningún papel en el tratamiento del CLIS. **(20)**

ESCALA DE CLASIFICACIÓN DE SCARFF-BLOOM-RICHARDSON

Este sistema da un grado a los tumores de seno basándose en las siguientes características:

Formación tubular: qué tanto del tejido del tumor tiene estructuras normales de conductos (de leche) del seno.

Grado nuclear: una evaluación del tamaño y forma del núcleo en las células tumorales.

Rango mitótico: cuántas células que se dividen están presentes, lo cual es una medida de la rapidez con la que las células del tumor están creciendo y se están dividiendo.

A cada una de las categorías se asigna una puntuación del 1 al 3; una puntuación de "1" significa que las células y el tejido del tumor se ven en su mayoría como las células y el tejido normal, y una puntuación de "3" significa que las células y el tejido se ven anormales en su mayoría. Las puntuaciones para las tres categorías se añaden luego, lo que da un resultado del 3 al 9. Hay tres grados posibles:

- Puntuación total = 3–5: G1 (grado bajo o bien diferenciado)
- Puntuación total = 6–7: G2 (grado intermedio o moderadamente diferenciado)
- Puntuación total = 8–9: G3 (grado alto o escasamente diferenciado) **(21)**

CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE CÁNCER DE MAMA

Dado que en el momento actual no existe consenso sobre el panel IHQ más adecuado para definir los subtipos moleculares, se opta por una clasificación aceptada por la mayoría de los autores es basada, tanto en la expresión de RE, receptor de progesterona (RP) y HER2. (7) De acuerdo con el estado de estos marcadores se definieron cinco subtipos: luminal A (RE+, RP+/-, HER2-), luminal B (RE+, RP+/-, HER2+), HER2 (RE-, RP-, HER2 +), y triple negativo (RE-, RP-, HER2-). **(7) (22)**

MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS

Marcador para receptor de estrógenos y progesterona: La determinación de la expresión de los receptores hormonales es un factor fundamental en la evaluación del cáncer de mama. El estado del RE y RP aporta un valor pronóstico favorable, aunque actualmente el mayor valor clínico de su determinación es evaluar la probabilidad de que un paciente responderá a terapias hormonales (valor predictivo), tanto en enfermedad temprana como en enfermedad avanzada.

Normalmente los receptores hormonales se determinan por IHC, considerándose los demás métodos inferiores a éste. Este método es fiable cuando se realiza por personal con experiencia. Ha habido varios informes que indican que la fiabilidad de la determinación

de RE y RP puede variar mucho de un laboratorio a otro. Esta variabilidad inter-laboratorio puede ser atribuida a la diversidad de anticuerpos, técnicas y diferentes métodos de interpretación.

En cuanto al informe del estado de los receptores hormonales, suele definirse según el porcentaje de núcleos que tiñen positivo (los valores van de 0% a 100%). Algunos autores prefieren utilizar sólo los términos de positivo o negativo. En la actualidad se considera positivo cuando es >1% en el caso del RE y >1% (o >10%, según algunos autores) en el caso del RP. El informe debe incluir también la intensidad de la tinción (débil, moderada, o intensa).

Existe un método extendido para cuantificar los receptores hormonales es el score de Allred. Este sistema semicuantitativo consiste en un score de proporción que representa la proporción estimada de las células positivas para la expresión de RE (con un rango de 0 a 5) y un score de intensidad que representa el promedio de intensidad de las células positivas (con un rango de 0 a 3). El índice de proporción y de intensidad son sumados para obtener el score total (que oscila entre 0 y 8). Se puede utilizar cualquier método, siempre que esté claro en el informe cuál es el punto de corte empleado para considerar positivos o negativos los receptores hormonales.

Los receptores hormonales (de estrógeno y progesterona) deben determinarse en todas las pacientes con carcinoma de mama invasivo, tanto en el tumor primario, al diagnóstico de la enfermedad, como (si es posible) en las metástasis en caso de que la paciente tenga una recaída posterior biopsiable.

Desde el trabajo de Barbara Mason et.al. en 1983 en el que se determinó la expresión de RP y RE de todos los cánceres de mama incidentes entre 1976 y 1980 de la ciudad de Auckland (1136 casos) se acepta la importancia clínica de la positividad de la expresión de RE y RP; en este estudio se constató que cuando ambos receptores eran positivos, existía una supervivencia significativamente mayor que cuando eran negativos; dicho efecto se probaba en ausencia de los tratamientos hormonales existentes hoy en día para bloquear la actividad replicativa inducida por esteroides femeninos.

La expresión del receptor de estrógenos y progesterona permite identificar a las pacientes que se benefician de un tratamiento hormonal tanto en el contexto adyuvante como en la enfermedad metastásica. Todas las terapias endocrinas actúan sobre la vía de

señalización del RE. La vía de RE puede ser modificada, ya sea por estrategias que actúan sobre el propio receptor (por ejemplo, moduladores selectivos de RE, tales como tamoxifeno, o potentes antagonistas que pueden degradar el receptor, tales como fulvestrant), o por enfoques que privan al receptor del estrógeno (por ejemplo, inhibidores de la aromatasa y la ablación ovárica). Es bien aceptado que la medición de los niveles de RE y RP en pacientes puede seleccionar aquellos tumores con más probabilidades de beneficiarse de agentes hormonales. Aproximadamente del 30 al 40% de las pacientes con cáncer de mama metastásico con expresión de RE responderán a la primera terapia hormonal, y otro 20% experimentarán una estabilización de su enfermedad. La terapia hormonal es relativamente poco tóxica y la respuesta puede durar muchos años en algunos pacientes con enfermedad metastásica.

También sabemos que la terapia hormonal adyuvante puede reducir a la mitad la tasa de recurrencia de los pacientes con cáncer de mama RE positivos. Por lo tanto, las terapias hormonales ofrecen muchas ventajas significativas a este conjunto de pacientes con cáncer de mama. La ausencia de receptores hormonales en un carcinoma de mama hace que la probabilidad de eficacia de los tratamientos hormonales sea del 0%, y en la actualidad no se recomienda el uso de estos fármacos cuando los receptores hormonales son negativos. **(23)**

Marcador para receptor de HER-2: La determinación de la sobreexpresión de la proteína HER2 o amplificación del gen HER2 en el tejido tumoral tiene un valor pronóstico adverso en cáncer de mama, y también un valor predictivo de la eficacia de los tratamientos anti-HER2, tanto en enfermedad temprana como en enfermedad avanzada.

La detección de sobreexpresión de la proteína HER-2 por inmunohistoquímica (IHC) en la membrana de las células tumorales se utiliza de forma rutinaria, a menudo con el kit denominado Herceptest. La lectura de los resultados se realiza de una forma semicuantitativa usando un microscopio óptico. La positividad se valora teniendo en cuenta el grado de intensidad y la extensión de la tinción en la membrana de las células tumorales.

Los resultados se expresan de 0 a 3+. Cero significa ausencia total de tinción de membrana; 1+ es una débil e incompleta tinción en al menos un 10% de células tumorales; 2+ es una tinción de intensidad moderada y completa en toda la membrana en más del 10% de células tumorales; y 3+ es una tinción intensa en toda la membrana celular en más del

10% de la población tumoral. Cero y 1+ se consideran negativos a efectos de tratamiento clínico, 2+ equivoco, y las muestras 3+ se consideran positivas. En caso de que el resultado sea 2+, se deberá realizar el FISH11 para evaluar la amplificación del gen HER2.

Para la interpretación del FISH se utilizan los siguientes puntos de corte según las recomendaciones actualizadas de American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists Clinical (CAP) de 2013 sobre la determinación de HER-2: Niveles normales o no amplificados: Relación HER2/cromosoma 17.

Aproximadamente el 20% de las determinaciones de HER-2 pueden ser incorrectas; por ello, un panel de expertos de la ASCO/CAP recomienda que los laboratorios locales estén acreditados de forma adecuada. La IHC valorada por patólogos expertos presenta una correlación mayor al 90 por ciento con el FISH13. Cuando se determina HER-2 mediante una prueba debidamente validada, no existen diferencias entre la IHC y el FISH como predictores del beneficio de la terapia anti-HER26.

La utilidad clínica, el valor pronóstico y el valor predictivo del HER2, es viable si se realiza en todas las pacientes con carcinoma de mama invasivo, tanto en el tumor primario, al diagnóstico de la enfermedad, como (si es posible) en las metástasis en caso de que la paciente tenga una recaída posterior biopsiable.

El oncogén HER2 (erbB-2) es el gen con más relevancia identificado en el cáncer de mama en los últimos años. El mecanismo por el que tiene lugar la oncogénesis es por un aumento de la expresión del receptor no mutado con el subsiguiente incremento de la actividad tirosina-quinasa induciendo transformación celular. Esta amplificación juega un papel fundamental en múltiples vías incluyendo señales de crecimiento, angiogénesis, aumentando la división celular y favoreciendo la invasión.

Los casos HER2 positivo suponen aproximadamente el 15-20% de los cánceres de mama infiltrantes, de los cuales algo más de la mitad no expresan receptores hormonales. La expresión de HER2 se asocia a unas características biológicas específicas (tumores de alto grado, pobremente diferenciado, alto índice mitótico, invasión de ganglios linfáticos) con relevancia clínica, puesto que el subgrupo de cáncer de mama HER2 positivo presenta un peor pronóstico. Los análisis multivariantes apoyan que su expresión ejerce una influencia adversa e independiente del resto de los factores pronósticos en la supervivencia en pacientes con ganglios positivos respecto a la no expresión.

Existen dos tipos de tratamientos dirigidos contra HER2: los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de actividad tirosina-quinasa. En el primer grupo se encuentran fármacos como trastuzumab, pertuzumab, o el anticuerpo conjugado TDM-1, y en el segundo grupo se encuentran fármacos como lapatinib o neratinib, fármacos que inhiben las tirosina-quinasa de HER2 y HER1 o HER3, respectivamente. **(24)(25)**

III. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL:

3.1.1. Clasificar el cáncer de mama en especímenes recibidos en el laboratorio de Patología del Hospital Roosevelt mediante el uso de marcadores inmunohistoquímicos Receptor de Estrógeno (RE), Receptor de Progesterona (RP) y anticuerpo HER-2/neu.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1. Cuantificar la frecuencia de especímenes con diagnóstico de cáncer de mama en base a su diagnóstico histológico y a su grado histológico mediante la Escala de Scarff Bloom Richardson.

3.2.2. Elaborar una guía estandarizada para el uso de marcadores inmunohistoquímicos para especímenes con diagnóstico histológico de cáncer de mama.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO: Estudio transversal en especímenes de mama con diagnóstico histológico de cáncer de mama, a las que se les realizó aplicación de marcadores de inmunohistoquímica para receptores de estrógeno, progesterona y HER-2, realizado en el período de enero de 2018 a octubre de 2018.

4.2. POBLACIÓN: Total, de especímenes de glándula mamaria con cáncer, recibidos en el departamento de Patología.

4.3. SELECCIÓN DE MUESTRA: Total, de especímenes de glándula mamaria con diagnóstico histológico de cáncer de mama a quienes se les realizó tinciones con marcadores inmunohistoquímicos.

4.4. UNIDAD DE ANÁLISIS: En base al universo del año 2018 que fue de 98 casos con diagnóstico histológico de cáncer de mama, por lo que se determinó que se incluirá el total de la población durante el período de estudio de enero a octubre de 2018.

4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Criterios de Inclusión.

- Especímenes patológicos de glándula mamaria con diagnóstico histológico de cáncer de mama.

Criterios de Exclusión.

- Especímenes patológicos de glándula mamaria con diagnóstico histológico de carcinoma de mama, obtenidos por método de Biopsia por Aspiración con Aguja Fina.
- Especímenes patológicos de glándula mamaria con diagnóstico histológico de carcinoma de mama cuyo origen sea de un paciente masculino.

4.6. VARIABLES ESTUDIADAS:

- Clasificación de cáncer de mama mediante uso de marcadores inmunohistoquímica.
- Cáncer de mama.
- Frecuencia.

4.7. CUADRO DE OPERACIONABILIDAD DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medida	Unidad de medición
Clasificación de cáncer de mama mediante uso de marcadores inmunohistoquímica.	Mediante el uso de fijación marcador inmunohistoquímico de receptores de estrógenos (RE), progesterona (RP) y HER-2, se expresa positividad en cruces a través de la intensidad de fijación de este a las proteínas celulares.	Agrupación de resultados de los marcadores de inmunohistoquímica. Luminal A (RE+ y/o RP+ y HER-2-), Luminal B (RE+ y/o RP+ y HER-2+), HER-2 (RE-, RP-, HER-2+) Triple Negativo (ER-, PR-y HER-2-).	Cualitativa	Nominal	Subtipo de cáncer.
Cáncer de mama	Aparecimiento de células cancerígenas cuyo origen sean propias del tejido de glándula mamaria, y que no sean metástasis tumoral.	Carcinoma ductal no invasivo. Carcinoma ductal infiltrante. Carcinoma lobulillar no invasivo. Carcinoma lobulillar infiltrante. Otros tipos de carcinoma	Cualitativa	Nominal	Tipo de cáncer.
Frecuencia.	Frecuencia: número de individuos que presentan una característica determinada en un momento o en un periodo determinado.	Número de especímenes de glándula mamaria con diagnóstico de carcinoma en los cuales se usa marcadores de inmunohistoquímica para su diagnóstico.	Cuantitativa	Razón (Frecuencia Absoluta)	Porcentaje (Frecuencia relativa).

4.8. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

- En el procesamiento del material, los cortes tisulares fueron fijados en formol bufferado a pH neutro e incluidos en parafina, se realizaron cortes histológicos menores o iguales a 4 μm , se colorearon con hematoxilina de Mayer, y se contrastará con eosina alcohólica. Las preparaciones histológicas fueron revisadas por un médico residente de Patología, bajo supervisión de los jefes del servicio de Patología, siendo ellos el Dr. Orlando Rodas, el Dr. Juan Pablo de León, la Dra. Gladys Murga, la Dra. Clara Chanquín y el Dr. Rodolfo Gil; utilizando criterios diagnósticos y en caso de obtener carcinomas mamarios se aplicará el sistema de gradación para carcinoma mamario invasivo de Scarff, Bloom y Richardson.
- En las coloraciones inmunohistoquímicas el técnico encargado del laboratorio de inmunohistoquímica, utilizó la técnica inmunoenzimática de biotinaestreptavidina; las secciones histológicas serán re hidratadas y lavadas con TBS (solución bufferada) por 5 minutos; se enjuagaron con agua destilada y se calentaron en microondas por un lapso de 15 a 45 minutos en solución Roche-Ventana (Hoffman-La Roche.®) de citrato de sodio y ácido cítrico a pH neutro y se enjuagarán con solución salina bufferada (pH 7,4); el peróxido endógeno se bloqueó con peróxido de hidrógeno al 3 % por 10 min, y será lavado con TBS por 5 minutos, se incubara con anticuerpos monoclonales para receptores de estrógeno y progesterona, (RE) (RP) y oncogén HER-2; Luego se lavará dos veces con TBS por 5 minutos, e incubara con complejo AB (ROCHE VENTANA Bench Mark GX®) por 20 minutos, se lavara nuevamente con TBS y se revelará con substrato de tetrahidroclorhidro de diaminobenzidina (Bench Mark GX ®); cada anticuerpo se comparó con el control positivo adecuado. Finalmente, los cortes se contrastaron con hematoxilina de Mayer, se deshidrataron, aclararon y montaron en laminillas para su estudio. Posterior a ello fueron evaluadas por médico residente de patología bajo supervisión de los jefes del servicio de Patología, siendo ellos el Dr. Orlando Rodas, el Dr. Juan Pablo de León, la Dra. Gladys Murga, la Dra. Clara Chanquín y el Dr. José Rodolfo Gil, quienes emitieron diagnóstico.

4.9. DESCRIPCIÓN DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN: El instrumento de medición contó con los siguientes datos a procesar: número de registro de paciente, iniciales de paciente, número de espécimen quirúrgico, diagnóstico histológico, cuadros para

resultados de inmunohistoquímica donde se expresará por separado el resultado para Receptor de Estrógeno, Receptor de Progesterona y HER2; y cuadro para diagnóstico inmunohistoquímico. Dicho instrumento contará también con el nombre de la persona que realizará el diagnóstico histológico y el diagnóstico inmunohistoquímico. (Ver Anexo 1).

4.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Los datos obtenidos mediante el instrumento de recolección fueron ingresados en el instrumento de análisis del programa estadístico Epi Info Versión 7.2.1.0 desarrollado por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de la ciudad de Atlanta en Estados Unidos, donde los resultados fueron expresados en tablas, haciendo énfasis en la Tasa de Frecuencia de Período, resultado que fue expresado en porcentaje.

4.11. ASPECTOS ÉTICOS: El valor intrínseco de la presente es el permitir la estandarización del uso de los marcadores inmunohistoquímicos como herramienta de diagnóstico y de valor pronóstico para pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. A lo largo del proceso de selección del sujeto de estudio, gestión y análisis de datos se preservará el anonimato de los pacientes incluidos como sujetos de estudio, mediante técnicas observacionales de evaluación histológica del caso a evaluar.

V. RESULTADOS

El punto principal de esta investigación es el de brindar la tipificación inmunohistoquímica del cáncer de mama, es decir que en base a la expresión de anticuerpos de inmunohistoquímica se brinda un resultado con el cual se puede brindar a los médicos tratantes un abordaje terapéutico más específico para cada uno de los tipos inmunohistoquímicos. No obstante, es primordial el realizar el adecuado diagnóstico morfológico y su graduación histológica mediante la Escala de Scarff Bloom Richardson, que brindan importante información clínica del comportamiento de la neoplasia, por ello y en virtud, de brindar toda la información útil con respecto a la neoplasia, esta investigación percibió el captar e interpretar la información que se obtuvo de su diagnóstico morfológico y grado histológico, para posteriormente ampliar el diagnóstico con el uso de los estudios de inmunohistoquímica.

Se presentaron ocho variantes morfológicas de cáncer de mama, siendo el carcinoma ductal invasivo el más común con una frecuencia de 49 casos que representa una frecuencia relativa 75.38%. El grado histológico II o moderadamente diferenciado es el que presentó una mayor frecuencia en la presente investigación con un porcentaje de 53.85%

Como complemento al diagnóstico y en miras de brindar un abordaje más integral de los casos, los especímenes histológicos fueron sometidos a estudios de inmunohistoquímica, con el uso y la combinación de los resultados de los anticuerpos para Receptor de Estrógeno, Receptor de Progesterona y HER-2/neu se realizó la clasificación por Inmunohistoquímica, siendo el subtipo Luminal A el más común con una frecuencia de 48 casos, que corresponde a una expresión de un tipo de neoplasia con muy buen índice de sobrevida y de buena respuesta a medicamentos como el tamoxifeno.

Tabla No. 1.
Clasificación Inmunohistoquímica del Cáncer de Mama en especímenes patológicos.

Diagnóstico Histológico de Cáncer de Mama.
 Hospital Roosevelt, enero a octubre de 2018.

Diagnóstico Histológico	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
Carcinoma de Células Fusiformes	1	1.54%	1.54%
Carcinoma de Células Gigantes	1	1.54%	3.08%
Carcinoma Ductal In Situ	4	6.15%	9.23%
Carcinoma Ductal Infiltrante	49	75.38%	84.62%
Carcinoma Ductal Infiltrante Tipo Comedo	2	3.08%	87.69%
Carcinoma Lobulillar Infiltrante	5	7.69%	95.38%
Carcinoma Mixto Infiltrante	1	1.54%	96.92%
Carcinoma Mucinoso	2	3.08%	100.00%
Total	65	100.00%	100.00%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.
 Cuadro generado por Epi Info Versión.7.2

Tabla No. 2.

Grado Histológico (Escala de Scarff Bloom Richardson) del Cáncer de Mama.
 Hospital Roosevelt, enero a octubre de 2018.

Grado Histológico (Escala de Scarff Bloom Richardson)	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
Grado Histológico I (Bien diferenciado)	16	24.62%	24.62%
Grado Histológico II (Moderadamente diferenciado)	35	53.85%	78.46%
Grado Histológico III (Pobrementemente diferenciado)	14	21.54%	100.00%
Total	65	100.00%	100.00%

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.
 Cuadro generado por Epi Info Versión.7.2

Tabla No. 3.

Tipificación de Subtipo Inmunohistoquímico del Cáncer de Mama.
Hospital Roosevelt, enero a octubre de 2018.

Subtipo Inmunohistoquímico	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
Negativo por necrosis (No valorable)	1	1.54%	1.54%
Her2/ Neu Positivo (3+ HER2)	3	4.62%	6.15%
Luminal A	48	73.85%	80.00%
Luminal B	1	1.54%	81.54%
Triple Negativo	12	18.46%	100.00%
Total	65	100.00%	100.00%
Fuente: Boleta de Recolección de Datos. Cuadro generado por Epi Info Versión.7.2			

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Durante el periodo de duración de la investigación (enero a octubre de 2018) al Servicio de Patología Anatómica fueron remitidos un total de 243 especímenes patológicos de glándula mamaria de los cuales 145 que representa un 59.67% del total, corresponden a especímenes patológicos benignos que incluyen patología infecciosa, inflamatoria y lesiones neoplásicas benignas. El restante 40.33%, es decir 98 especímenes correspondían a neoplasias malignas, de las cuales solo 65 (26.74% del total) cumplían criterios de inclusión (especimen excisional, incisional o biopsia trucut); se tomó como punto de corte lo anterior debido a que es necesario una cantidad de tejido representativo de la lesión para poder realizar los estudios de inmunohistoquímica.

Estableciendo que alrededor de un cuarto de los especímenes remitidos fueron incluidos a este estudio, se pueden analizar a grandes rasgos que se presentaron ocho variantes morfológicas de cáncer de mama, siendo el carcinoma ductal invasivo el más común con una frecuencia de 49 casos que representa una frecuencia relativa del 75.38% que es muy cercana a la evidencia estadística mundial sobre que el tipo de cáncer de mama más común corresponde al carcinoma ductal infiltrante con un porcentaje de aproximadamente 80% seguido en aproximadamente un 10 % de los casos el carcinoma lobulillar infiltrante, que en nuestra investigación expresa resultados similares a las estadísticas mundiales.

Mediante el uso de la Escala de Scarff Bloom Richardson, que, mediante criterios de arquitectura glandular, morfología celular y recuento de mitosis, permite realizar una graduación del cáncer, que puede ser usado en cierto modo, para valorar la cronicidad de la neoplasia. El grado histológico II o moderadamente diferenciado es el que presenta una mayor frecuencia en la presente investigación con un porcentaje de 53.85%, hay que recordar que los grados histológicos nos pueden estadificar los casos de cáncer en casos asociados a un determinado pronóstico como lo son el Grado Histológico II y Grado Histológico III asociados a un peor pronóstico, cuya frecuencia en nuestra investigación fue de 35 y 14 casos respectivamente; mientras que el Grado Histológico I, asociado a un mejor pronóstico se presentó en 16 ocasiones.

No obstante, hay que tener en cuenta que el diagnóstico histológico se queda limitado al brindar pronóstico, así como una referencia para el uso de terapéutica específica. Por lo que es necesario el realizar estudios de inmunohistoquímica los cuales son un reflejo en cierta manera de la clasificación molecular de las neoplasias de la glándula mamaria.

Al someterse los especímenes histológicos a estudios de inmunohistoquímica, evidenciamos que el subtipo de cáncer Luminal A representó una frecuencia relativa de 73.85 %, que representan a aquellos casos en que los únicos marcadores con expresión positiva fueron los receptores de Estrógenos y Progesterona, siendo este subtipo asociado a un mejor pronóstico clínico-terapéutico. Seguido de aquellos casos sin expresión positiva de algún marcador, llamados Subtipo Triple Negativo con una frecuencia relativa del 18.46 % y el subtipo HER-2 Positivo con un 4.62 %, ambos que están asociados con un peor pronóstico para las pacientes, es notable la presencia de un subtipo Luminal B (RE +, RP+ y HER 2/ Neu +) que corresponde el 1.54 % siendo un reto terapéutico debido a la expresión de anticuerpos que presenta; cabe resaltar que un caso que representa el 1.54 % de la prevalencia, no presentó una adecuada expresión de anticuerpos debido a la gran cantidad de necrosis hallada en la neoplasia.

La importancia del uso de los estudios de inmunohistoquímica, como complemento a lo realizado con el diagnóstico y graduación histológica, es la de proveer al médico tratante un factor pronóstico que sirva como guía para el uso de los fármacos idóneos para el tratamiento de la neoplasia en cuestión, siendo así un instrumento que beneficia al desarrollo de una práctica integral de la medicina en la que muchas ramas de la medicina convergen y trabajan en pro del beneficio de los pacientes con cáncer de mama.

6.1. CONCLUSIONES:

- Se clasificaron 64 casos de 65 cáncer de mama, en base a criterios histológicos, su grado histológico y su subtipo de expresión inmunohistoquímica con los marcadores de Receptor de Estrógeno, Receptor de Progesterona y HER-2/Neu.
- El caso restante debido a la cantidad de necrosis tumoral no fue posible realizarle clasificación de subtipo mediante marcadores de inmunohistoquímica, ya que estos no lograron teñir la neoplasia debido a la celularidad inflamatoria presente.
- El valor de la frecuencia, para la clasificación inmunohistoquímica fue la siguiente en orden de frecuencia el subtipo de cáncer Luminal A que representa una tasa de prevalencia de periodo del 73.85 %, siendo este subtipo asociado a un mejor pronóstico clínico-terapéutico. Seguido de aquellos casos sin expresión positiva de algún marcador, siendo llamados Subtipo Triple Negativo con una tasa de prevalencia de periodo de 18.46 % y el subtipo HER-2 Positivo con un 4.62 %, ambos que están asociados con un peor pronóstico para las pacientes, es notable la presencia de un subtipo Luminal B (RE +, RP+ y HER 2/ Neu +) que corresponde el 1.54 % siendo un reto terapéutico debido a la expresión de anticuerpos que presenta.
- El valor de la frecuencia, en base al diagnóstico y el grado histológicos nos muestra que la población a estudio presenta mayoritariamente Carcinoma Ductal Infiltrante con un 75.38% y un Grado Histológico II (Moderadamente diferenciado) en la escala de Scarff Bloom Richardson de 53.85%, datos que reflejan lo descrito en diversas literaturas a nivel mundial evaluadas para esta investigación.

6.2. RECOMENDACIONES:

- Buscar la obtención de muestras significativas y representativas de las lesiones tumorales de la glándula mamaria, permitiendo, si estas son positivas a neoplasia maligna de mama, realizarles estudios de inmunohistoquímica con los cuales brindarle factores pronósticos de terapéutica, a un mayor número de casos.
- Estandarizar un instrumento de manejo de espécimen de cáncer de mama, para poder mejorar las estadísticas hospitalarias, en base a criterios inmunohistoquímicos mejorando así las metas institucionales y/o de servicio.
- Solicitar a las autoridades hospitalarias correspondientes, el contratar más personal técnico para el área de Laboratorio de Inmunohistoquímica, esto con el fin primordial de agilizar el tiempo de entrega de estudios de Inmunohistoquímica y aumentar el flujo de casos a dicha área, porque la sobrecarga de trabajo para la persona encargada, se evidencia con la baja productividad en cuanto a número de casos trabajados, provocando enlentecimiento en el diagnóstico adecuado de las piezas quirúrgicas.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. Publicado en: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the Breast. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Williams & Wilkins; 2010: 374–407.
2. Reigosa Aldo, Hardisson David, Sanz Francisco, Caleiras Eduardo, Saldivia Felipe, Fernández Ángel. Subclasificación de los tipos moleculares de cáncer de mama de acuerdo a la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y evolución. Invest. clín [Internet]. 2016 Jun [citado 2017 Abr 09]; 57(2): 187-216. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332016000200007&Ing=es
3. Mendoza del Solar, Gonzalo; Echeagaray, Anuska y Caso, Cesar. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. Rev. Med Hered [online]. 2015, vol.26, n.1 [citado 2017-04-09], pp. 31-34. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2015000100006&Ing=es&nrm=iso. ISSN 1018-130X.
4. Sam Colop, Berta. Vigilancia Epidemiológica de Cáncer, Guatemala 2015. Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala, diciembre de 2105.
5. Guatemala – Global Cancer Observatory. Organización Mundial de la Salud. Año 2018. Online [citado 2019-06-19] Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/320-guatemala-fact-sheets.pdf>
6. Silvera Arenas Luz Alba, Cález Clara, Camargo Patricia, Castro Yanire, Moreno Andrea, Rodríguez Carlos et al. Análisis de los factores inmunohistopatológicos (receptores hormonales, estrógenos, progesterona y ERB-2) asociados al pronóstico del cáncer de mama en la población de Barranquilla (2004- 2005). Salud, Barranquilla [Internet]. 2007 Oct [citado 2017 Abril 09]; 23(2):150-161. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522007000200003&Ing=en.

7. Arrechea Irigoyen M.A., Vicente García F., Córdoba Iturriagagoitia A., Ibáñez Beroiz B., Santamaría Martínez M., Guillén Grima F.. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2011 Ago [citado 2017 Abr 10]; 34(2): 219-233. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272011000200008&lng=es.
8. Herrera-Arias, Omaira del Socorro, & Díaz-Cardona, Jaime. (2011). Inmunohistoquímica en patología de mama. Diferenciación de lesiones complejas benignas y malignas de mama: Un reporte de caso y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 62(3), 267-271. Citado el: Abril 09, 2017, Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342011000300009&lng=en&tlng=es
9. Guyton, A. Hall, E. *Tratado de Fisiología Médica*. 11va. Edición. Elsevier. 2006. pp. 1038-1039. ISBN-10: 84-8174-926-5
10. Rouvieré, H. Delmas, A. *Anatomía Humana: descriptiva, topográfica y funcional*. 11va. edición. Masson. 2006. Tomo 2, pp. 355-359. ISBN: 84-858-1316-1
11. Geneser, Finn. *Histología*. 3ra. Edición. E.M. Panamericana. 2000. pp. 679-685. ISBN-13: 978-950-06-0883-1
12. Kumar, V. et. al. *Robbin's Patología Humana*. 9na. Edición. Elsevier. 2013. ISBN: 978-84-8086-994-2.
13. Rosai, Juan. *Patología Quirúrgica*. 10ma. Edición. ARECA. 2013. pp.1681-1684. ISBN: 978-958-57291-1-7.
14. Torres Gómez, F. J.; Calle Cruz, L. F.; Torres Olivera, F. J. Valoración pronóstica del carcinoma ductal infiltrante mamario en PAAF. Estudio comparativo de tres sistemas de graduación citológica. *Revista Española de Patología* 41 (4): 279-285. Consultado el 27 de abril de 2017.
15. Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of geneexpression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 9(1):48–57.
16. Diagnóstico del Carcinoma Ductal In Situ (CDIS). BreastCancer.org Página Web. Consultado el 28 de abril de 2017. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/cdis/diagnostico>
17. Elias, S, Contreras, A, & Llanque, C. Cancer o carcinoma de mama. *Rev. Paceaña Med Fam* 2008;5;14-23.

18. Díaz-Rubio, E. García-Conde, J. Oncología clínica básica. Madrid: Arán Ediciones. p. 373. ISBN 84-86725-60-7.
19. Andreu Martínez, F. Martínez Mateu, J. Papel de la radioterapia en el tratamiento del carcinoma in situ de mama. Oncología (Barcelona) 29 (8): 34-40. ISSN 0378-4835.
20. Breast Cancer Network of Strength. «Carcinoma Lobular in Situ». Archivado desde el original el 26 de noviembre de 2015. Consultado el 23 de abril de 2017.
21. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
22. Vicente García F., Córdoba Iturriagagoitia A., Ibáñez Beroiz B., Santamaría Martínez M., Guillén Grima F.. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2011 Ago [citado 2017 Abr 27] ; 34(2): 219-233. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272011000200008&lng=es.
23. McGuire WL. Hormone receptors: their role in predicting prognosis and response to endocrine therapy. Seminars in oncology. 1978;5(4):428-33.
24. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(31):3997-4013.
25. Bonilla – Sepúlveda, Oscar Alejandro; Matute-Turízo, Gustavo; Severiche, Carolina. Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de patología de Medellín en el año 2011. CES Med. [Internet]. 2015 June [cited 2017 July 27] ; 29(1): 36-45. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052015000100004&lng=en.

VIII. ANEXOS

Universidad San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencia Médicas
Hospital Roosevelt
Departamento de Patología



BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE INVESTIGACIÓN

“Clasificación Inmunohistoquímica del cáncer de mama en especímenes patológicos”

Boleta No. _____.

Número de Registro: _____ Iniciales de paciente: _____.

Número de Espécimen Quirúrgico: _____.

Diagnóstico Histológico:

Encargado de diagnóstico:

_____.

INMUNOHISTOQUÍMICA:

Receptor de Estrógeno: _____.

Receptor de Progesterona: _____.

HER-2: _____.

Diagnóstico Inmunohistoquímico:

Encargado de Diagnóstico:

_____.

Universidad de San Carlos de Guatemala - Hospital Roosevelt
“Id y Enseñad a todos”

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CÁNCER DE MAMA EN ESPECÍMENES PATOLÓGICOS" 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.