

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

CORRELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE ANTÍGENO KI-67 CON FACTORES
PRONÓSTICOS CLÁSICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES (IAHULA)

PERIODO 2010-2019

Trabajo Especial de Grado

www.bdigital.ula.ve

Para optar por el título de especialista en Obstetricia y Ginecología

AUTOR

MARTIN EDUARDO MORÓN ABRAHAN

TUTOR

DR. LACRUZ JULIO

MÉRIDA-VENEZUELA

2021

**CORRELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE KI67 CON FACTORES
PRONÓSTICOS CLASICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
(IAHULA) PERIODO 2010-2019**

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO
MARTIN EDUARDO MORON ABRAHAN, CI. 17.522.038 ANTE EL CONSEJO DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE ESPECIALISTA
EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

**CORRELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE KI67 CON FACTORES
PRONÓSTICOS CLASICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
(IAHULA) PERIODO 2010-2019**

AUTOR

MARTIN EDUARDO MORÓN ABRAHAN
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
MEDICO CIRUJANO ULA

TUTOR

DR. LACRUZ JULIO
PROFESOR DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
ADJUNTO DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA-MASTOLOGIA

ASESOR ESTADISTICO Y METODOLOGICO

LIC. YORMAN PEREZ
LICENCIADO EN BIOLOGÍA
PROFESOR DE BIOESTADÍSTICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRANTE EN SALUD PÚBLICA

Dedicatoria

Dedico esta tesis a mis padres Jacqueline Abrahan y Ramon Morón por ser mi ejemplo de mi esfuerzo, perseverancia y deseos de superación, a ellos debo lo que soy.

A mi tía Milagros Salazar que me apoyo incondicionalmente a pesar de las adversidades siempre me motivo a seguir adelante y nunca decaer a mi tutor Dr. Julio Lacruz un ejemplo de admiración y coraje que atravesó por una situación difícil de salud y logro superarla.

www.bdigital.ula.ve

Agradecimiento

Agradezco a dios por ser mi guía espiritual, por darme salud y vida para poder finalizar otro de mis propósitos, siempre con su bendición.

A mis compañeros de postgrado por su apoyo incondicional para lograr esta meta frente a todas las adversidades, un sueño más cumplido para cada uno de nosotros

A mi prima por su apoyo incondicional. consejos en cada etapa de mi vida por ser mi confidente y estar a mi lado en todo momento

A Dios, por cada oportunidad brindada y su compañía durante cada éxito y adversidad.

A mis maestros porque a pesar de la fuerte situación que vivimos en la actualidad, siempre tienen la disposición de impartir sus conocimientos y hacernos mejores profesionales, especialmente al Dr. Julio Lacruz por su tiempo, dedicación para ser el tutor de mi tesis.

A mi amigo y Dr. Omar Muños por sus palabras de aliento y motivación para seguir adelante.

Índice

Tabla de Contenido

Tabla de contenido.....	vi
Índice de tablas.....	viii
Índice de gráficos.....	ix
Resumen.....	x
Abstract.....	xi
Introducción.....	12
Capítulo I.....	14
Planteamiento del problema.....	14
Formulación del problema.....	15
Objetivos.....	16
Justificación del problema.....	17
Capítulo II.....	18
Marco teórico.....	18
Antecedentes.....	18
Bases teóricas.....	22
Operacionalización de las variables.....	41
Capítulo III.....	43
Marco metodológico.....	43
Diseño del estudio.....	43
Población.....	43
Muestra.....	43

Criterios de selección.....	44
Técnica e instrumento de recolección.....	45
Procedimiento de recolección.....	45
Capítulo IV	46
Análisis de resultados.....	46
Capítulo V	36
Discusión.....	55
Capítulo VI	58
Conclusiones.....	58
Recomendaciones.....	59
Bibliografía.....	60
Anexos.....	65

www.bdigital.ula.ve

Índice de tablas

Tabla N1 Distribución de la muestra según edad.....	46
Tabla N2 Distribución de la muestra según estado civil, escolaridad y procedencia.....	46
Tabla N3 Distribución de la muestra según paridad.....	47
Tabla N4 Distribución de la muestra según menopausia.....	47
Tabla N5 Relación entre los niveles de Ki67 y la edad de las pacientes	47
Tabla N6 Distribución de la muestra según inmunohistoquímica.....	48
Tabla N7 Relación entre los niveles de Ki67 y el estadio TNM de las pacientes.....	48
Tabla N8 Relación entre los niveles de Ki67 y el status del tumor primario (T) de las pacientes.....	49
Tabla N9 Relación entre los niveles de Ki67 y el status axilar (N) de las pacientes.....	50
Tabla N10 Relación entre los niveles de Ki67 y la invasión linfovascular de las pacientes.....	50
Tabla N11 Relación entre los niveles de Ki67 y el tipo histológico de las pacientes	51
Tabla N12 Relación entre los niveles de Ki67 y el grado de diferenciación celular (G) de las pacientes	51
Tabla N13 Relación entre los niveles de Ki67 y los receptores de estrógeno y progestágeno de las pacientes	52
Tabla N14 Relación entre los niveles de Ki67 y el Her2 de las pacientes.	52
Tabla N15 Distribución de la muestra según tiempo libre de la enfermedad.....	53
Tabla N16 Promedio de Ki67 en pacientes con cáncer de mama del (IAHULA).....	53

Índice de gráficos

Figura N1 Medias del tiempo en meses de supervivencia.....54

Figura N2 Curva de supervivencia de supervivencia con expresión de Ki67.....55

www.bdigital.ula.ve

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

Correlación entre la expresión de ki67 con factores pronósticos clásicos en pacientes con cáncer de mama. instituto autónomo hospital universitario de los andes (IAHULA) periodo 2010-2019

Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en Obstetricia y Ginecología

Autor: Dr. Martin Eduardo Morón Abrahan

Tutor: Dr. Julio Cesar Lacruz

Asesor: Lic. Yorman Paredes

RESUMEN

El cáncer de mama representa un problema de salud pública por lo tanto su estudio se ha vuelto tan relevante con la finalidad de determinar su posible comportamiento y así instaurar un tratamiento óptimo. El Ki67 es un marcador de proliferación celular mediante el cual subclasificamos las clases moleculares su expresión en los tumores se ha relacionado a mal pronóstico sin embargo no se puede considerar un marcador independiente.

Objetivo: Correlacionar la expresión de ki67 con factores pronósticos en el cáncer de mama en las pacientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Materiales y métodos: La población estará conformada por 199 pacientes con cáncer de mama con estudios de inmunohistoquímica en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en el periodo comprendido entre 2010-2019

Resultados: Se encontró una asociación significativa entre en marcador de proliferación celular Ki67 con características tumorales de mal pronóstico tamaño tumoral, grados histológicos y estadios localmente avanzados.

Palabras claves: Cáncer de mama, inmunohistoquímica, Ki67.

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en Obstetricia y Ginecología

Autor: Dr. Martin Eduardo Morón Abrahan

Tutor: Dr. Julio Cesar Lacruz

Asesor: Lic. Yorman Paredes

Correlation between ki67 expression with prognostic factors in breast cancer patients. Autonomous Institute university Hospital of the Andes (IAHULA) period 2010-2019

ABSTRACT

Breast cancer represents a public health problem; therefore, its study has become so relevant in order to determine its possible behavior and thus establish an optimal treatment. Ki67 is a cell proliferation marker by means of which we subclassify the molecular classes, its expression in tumors has been related to poor prognosis, however it cannot be considered an independent marker.

Objective: Correlate the expression of ki67 with prognostic factors in breast cancer in patients at the Autonomous Institute Hospital Universitario de Los Andes.

Materials and methods: The population will be made up of 199 patients with breast cancer with immunohistochemical studies at the Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, in the period between 2010-2019

Results: A significant association was found between the Ki67 cell proliferation marker with tumor characteristics of poor prognosis, tumor size, histological grades, and locally advanced stages.

Keywords: Breast cancer, immunohistochemistry, Ki67.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el cáncer de mama constituye el tumor maligno más frecuente en la población femenina. Se conoce que en la mayoría de los países del mundo en dicha población representa la primera causa de morbi-mortalidad por cáncer, situación de la cual no escapa nuestro país ⁽¹⁾, considerándose en Venezuela la primera causa de muerte en mujeres, manteniéndose un incremento anual del 3,25%. ⁽²⁾

El cáncer de mama se ha convertido en un problema urgente de salud pública para los países en vías de desarrollo, sin que Venezuela escape de esta realidad: 1 de cada 5 muertes en mujeres corresponde a cáncer y 1 de cada 5 muertes corresponde a cáncer de mama. ⁽²⁾

El aumento de la incidencia de cáncer de mama en el mundo en desarrollo se relaciona con una mayor esperanza de vida de la población, el progreso de la urbanización y la adopción de modos de vida occidentales, aunado a la deficiente detección precoz para mejorar el pronóstico y la supervivencia de estos casos. Las bajas tasas de supervivencia observadas en estos países pueden explicarse principalmente por la falta de programas de detección precoz, que hace que un alto porcentaje de mujeres acudan al médico con la enfermedad ya muy avanzada, pero también por la falta de servicios adecuados de diagnóstico tratamiento. Además, la creciente adopción de estilos de vida menos saludables en los países de ingresos bajos y medios es un determinante importante del incremento de la incidencia de cáncer de mama en esos países. ⁽³⁾

La proliferación celular siempre ha tenido un papel en la clasificación tumoral y por lo tanto es parte de los factores pronósticos y predictivos. Está incluida dentro del grado fenotípico para diferenciar entre los subtipos moleculares del cáncer de mama. ⁽⁴⁾

En este consenso se utiliza el Ki67 como marcador diferencial principal, entre los subtipos moleculares del cáncer de mama. ⁽⁴⁾

Los biomarcadores tumorales cada día toman un papel fundamental en el pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama, es por eso que, aunque El Ki67 aún no es considerado un marcador independiente de mal pronóstico y no está establecido dentro del estudio sistemático de la paciente con cáncer de mama cumple un rol importante para su clasificación. ⁽⁴⁾

El objetivo de este trabajo es evaluar la correlación entre el Ki67 con factores pronósticos en el cáncer de mama, para analizar la importancia del nivel de expresión Ki67 al relacionarlo con esto factores y de esta manera individualizar cada caso y poder administrar el tratamiento oportuno de forma precoz.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del problema

Para la detección del cáncer de mama entre las técnicas más comunes están el examen clínico de mama realizado por una persona entrenada y capacitada, el autoexamen hecho por la propia paciente, el eco mamario y las imágenes por resonancia magnética en caso de nódulos mucho más profundos. En los últimos años varios estudios han mencionado el desarrollo de técnicas como biopsias y estudios de imagen para la detección pronóstica del cáncer dando lugar a varias opciones de tratamiento y un aumento en el número de casos de pacientes que se han salvado ⁽⁵⁾. Tomando en consideración la elevada tasa de cáncer de mama en el país y en el resto del mundo se debe tomar más importancia a la técnica de Inmunohistoquímica aplicada actualmente dentro de ellas el uso Ki67 como marcadores tumorales pronósticos de cáncer.

Los factores pronósticos utilizados clásicamente en el cáncer de mama nos han permitido diseñar estrategias de tratamiento y conocer mejor el pronóstico de cada paciente. Estos factores cobran especial importancia en los tumores en estadios tempranos, permitiendo ajustar el tratamiento, de tal forma que no se trate en exceso a aquellos pacientes que no se beneficiarán del tratamiento adyuvante con quimioterapia, sin dejar escapar aquellos que de no tratarse tendrán una recaída. ⁽⁴⁾

En el Hospital Universitario de los Andes y en la entidad Merideña no se cuenta con estudios de inmunohistoquímica para detección del grado de invasión de una lesión mamaria, de ahí que surge la necesidad de investigar la correlación entre el Ki67 con factores pronósticos en el cáncer de mama.

Por lo antes expuesto es necesario implementar el uso de estas técnicas de inmunohistoquímica de manera rutinaria con lo que se permitirá individualizar cada caso y así emitir recomendaciones que ayuden en gran medida a mejorar el pronóstico de cáncer de mama.

Formulación del problema

¿Cuáles serán las características sociodemográficas relacionadas con el cáncer de mama?

¿Cuáles serán las características clínicas y patológicas de la muestra en estudio?

¿Cuáles son los resultados de IHQ de las pacientes con cáncer de mama con expresión de Ki67?

¿Cuál es la correlación entre la expresión de Ki67 con factores pronósticos clásicos en el cáncer de mama?

¿Cuáles son los factores pronósticos clásico de las pacientes con cáncer de mama con expresión del marcador celular Ki67

¿Cuál es la curva de la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama con expresión de Ki67?

OBJETIVOS

Objetivo General:

Correlacionar la expresión de Ki67 con factores pronósticos clásicos en el cáncer de mama.

Objetivos Específicos:

1. Indagar las características sociodemográficas relacionadas con el cáncer de mama en las pacientes que consultan al Hospital Universitario de Los Andes entre 2010-2019.
2. Determinar las características clínicas y patológicas de la muestra en estudio.
3. Describir los resultados de IHQ de las pacientes con cáncer de mama con expresión de ki67
4. Analizar la asociación entre las características clínico patológicas del cáncer de mama y la expresión del marcador celular Ki-67
5. Identificar los factores pronósticos de las pacientes con cáncer de mama con expresión del marcador celular ki67
6. Conocer la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama con expresión de ki67.

JUSTIFICACIÓN

El pronóstico del tratamiento de los pacientes con cáncer de mama va a estar ligado a su diagnóstico inicial que además de identificar el tipo histológico al que pertenece, debe determinar el perfil inmunohistoquímico ya que con este se va decidir el protocolo del tratamiento neoadyuvante si es el caso y que este sea lo más acertado según los receptores captados logrando una terapia dirigida.

La técnica de Inmunohistoquímica (IHQ) se ha convertido en un gran avance para la oncología llegando a incorporar esta técnica a los beneficios que posee el paciente dentro de su plan de salud, por esto la necesidad de implementar el uso de estas técnicas de inmunohistoquímica de manera rutinaria con lo que se busca individualizar cada caso al evaluar la correlación entre el Ki67 con factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama, para lograr definir el grado de la lesión y su efectividad pronostica, asegurando un tratamiento eficaz y oportuno para que la paciente pueda gozar de una calidad de vida.

CAPITULO II
MARCO TEORICO

Antecedentes

Autor y año Título	Tipo de Estudio	Población	Resultados
<p>Ulloa Ochoa P, Ronquillo Torresano S, Sánchez Pincay, K (2020).⁽⁶⁾</p> <p>Revista Médica Sinergia</p> <p>Sobrevida en pacientes con cáncer de mama según su inmunohistoquí mica experiencia del Instituto Oncológico Nacional - Sociedad de</p>	<p>Estudio descriptivo, retrospectivo</p>	<p>284 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama desde enero del 2006 hasta diciembre del 2013. se analizaron variables de edad, diagnóstico histológico, estadio clínico, subtipos moleculares y sobrevida</p>	<p>El ki67 es un marcador útil para valorar el pronóstico del paciente, la clasificación molecular del tumor permitirá dirigir el tratamiento específico y con ello obtener la reestadificación clínica del paciente.</p>

<p>Lucha Contra el Cáncer, Guayaquil, Ecuador.</p>			
<p>Atif A, Kashif A, Saadia M, et al. (2019) ⁽¹⁶⁾</p> <p>BMC Research Notes</p> <p>Índice ki67 en subtipos intrínsecos de cáncer de mama y su asociación con parámetros pronóstico</p>	<p>Estudio prospectivo transversal analítico</p>	<p>1951 pacientes</p> <p>Divididos en 1185 casos con biopsia trucut y 766 casos fueron muestras de escisión</p>	<p>El índice ki67 es un biomarcador valioso de cáncer de mama, ya que un ki67 más alto se correlaciona con un grado tumoral mayor. No se pudo establecer un significado pronostico independiente de este marcador.</p>
<p>Mayanga Silvia (2019) ⁽¹⁷⁾</p> <p>Trabajo de Investigación.</p> <p>Características clínico</p>	<p>Estudio retrospectivo, observacional y analítico</p>	<p>209 pacientes con cáncer de mama biopsiadas en la Unidad de Patología Mamaria del Servicio de Radiodiagnóstico del HNERM durante el período 2013 al 2017</p>	<p>Al asociar el porcentaje de expresión del Ki-67 y las características clínicopatológicas, (Ki-67\geq20%) se observó asociación significativa con tumores más grandes con diámetro promedio, el grado</p>

<p>patológicas del cáncer de mama asociadas a la expresión del marcador celular Ki-67 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2013-2017</p>			<p>histológico 2 y 3, el número de ganglios axilares positivos e inmunofenotipos HER2(+) y Triple negativo. los tumores con RE y RP + se relacionaron significativamente con bajos niveles de Ki-67 <20%</p>
<p>Galve A, Beatriz (2017)</p> <p>Trabajo de Investigación.</p> <p>Valor pronóstico y predictivo del índice de proliferación Ki-67 en el carcinoma infiltrante de mama</p>	<p>Estudio analítico observacional retrospectivo</p>	<p>959 casos de carcinoma epitelial infiltrante de mama diagnosticados en el Hospital Nuestra Señora de Zaragoza entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2014.</p>	<p>Los cánceres de mama con una elevada expresión de Ki-67, presentan con frecuencia un mayor tamaño tumoral, mayor grado histológico, presencia de invasión Linfocelular, ausencia de receptores hormonales, mayor expresión de p53, mayor expresión de HER2 y más tumores de tipo triple negativo.</p>

<p>Panal Cusati, Mariana Herrera de la Muela, María (2014) ⁽⁴⁾</p> <p>Revista de Senología y patología mamaria.</p> <p>Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz</p>	<p>Estudio transversal descriptivo analítico</p>	<p>110 pacientes con cáncer de mama estadios I y II, candidatas a cirugía como primer tratamiento, que fueron atendidas en nuestras consultas de ginecología, de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario La Paz, Madrid, España entre octubre de 2011 y abril 2012</p>	<p>Se observó que la mayoría de los tumores de menor tamaño presentaron una expresión de Ki67 por debajo del 20%, y los tumores con más de 15 mm de tamaño se asociaron a niveles de Ki67 por encima del 20%</p> <p>Al comparar linealmente los niveles de expresión de Ki67 con el grado histológico se observó que, a mayor grado histológico, los tumores expresaron mayor nivel de Ki67 Se encontró una asociación inversa significativa entre la expresión de receptores hormonales y la expresión de Ki67</p>
<p>Chieng, Yang Hung López, Luis Lizardo, Alfonsina (2012). ⁽¹⁸⁾</p>	<p>Estudio prospectivo transversal analítico</p>	<p>312 casos de mujeres diagnosticadas con carcinoma</p>	<p>Se obtuvo una relación significativa entre los índices de Ki-67 y las clases moleculares de</p>

<p>Revista Venezolana de Oncología.</p> <p>Expresión de ki-67 como factor pronóstico en las clases moleculares de carcinoma de mama</p>		<p>de mama en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” (IOMPC), durante el período 2000-2008.</p>	<p>carcinoma de mama, asociándose los índices más altos de Ki-67 a las clases moleculares HER2 y triple negativo.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bases Teóricas

www.bdigital.ula.ve

El cáncer de mama se define como el crecimiento descontrolado de las células mamarias, es la enfermedad maligna más común en mujeres a nivel mundial; para entender mejor el origen del cáncer es importante saber que la glándula mamaria cumple la función de secreción, síntesis y eyección de leche y que está estrechamente ligado al embarazo y parto. Se encuentra formado externamente por el pezón que contiene los conductos galactóforos rodeados por la areola. Internamente se encuentra compuesta de 15-20 lóbulos formado por lobulillos que al agruparse se los llama alveolos, rodeados por células mioepiteliales. ⁽⁷⁾

El organismo está compuesto por millones de células que constantemente se encuentran en división desde el nacimiento hasta la vejez, pero desde la etapa adulta las células solamente se dividen para cumplir su ciclo celular y reemplazar las células que ya no

cumplen su función ⁽⁸⁾. La glándula mamaria está compuesta histológicamente por células mioepiteliales que se encuentran rodeando los acinos sobre la membrana basal. Compuesto por un estroma que está formado por tejido interlobulillar que es simplemente un tejido conectivo fibroso denso acompañado por células adiposas o grasas y el tejido conectivo intralobulillar que rodea los acinos de los lobulillos de la glándula mamaria ⁽⁹⁾.

Cuando existe una proliferación o crecimiento descontrolado y exacerbado de las células con alguna alteración da origen a una neoplasia. En la cual las células no cumplen con su ciclo normal llegando a convertirse en células lábiles, es decir, que se encuentran en constante división o replicación celular. Se le denomina carcinoma al cáncer que se origina en el epitelio del órgano.

El cáncer de mama es un problema de salud pública, según cifras Globocan su incidencia del 2018 en lo que respecta a la población en general ocupa el segundo lugar a nivel mundial con el 11.6% y dentro de la población femenina él es el más frecuente, y dentro de las muertes por cáncer ocupa el cuarto lugar con un 6.6%. La incidencia del cáncer de mama es el más frecuente en países desarrollados y los que están en vías de desarrollo, además la edad más frecuente de la mortalidad fue en mujeres de 60 a 74 años, además de un incremento en una mortalidad más temprana. ⁽⁶⁾

En Venezuela, el 41.37 % del total de nuevos casos de cáncer de mama ocurre en mujeres en edad reproductiva (15 a 49 años). El grupo más significativamente afectado es el de 40 a 59 años (57.45 %). El grupo de mujeres menores de 40 años corresponde al 13.11 % y para las mayores de 60 años es 29.44 %. ⁽²⁾

De los 23 estados del país, la región norte-costera, con mayor densidad poblacional, reporta mayor número de nuevos casos. Los estados periféricos a la capital del país (Distrito Capital),

Aragua, Carabobo, Miranda y Vargas, se ubican por encima del promedio nacional, al igual que el estado insular Nueva Esparta. Para 2014 la estimación puntual del número de nuevos casos será 4 880 y el intervalo de confianza al 95 % presenta un valor inferior de 4 835 casos y uno superior de 4 925. En cuanto a la tasa de incidencia, el valor puntual estimado por el modelo para 2014 es 32.40 por cada 100 000 mujeres; esta tasa puede oscilar en el intervalo (32.1, 32.7) a un nivel de confianza de 95 %. ⁽²⁾

Para el Estado Mérida los datos disponibles más recientes derivan de la base de datos de la Coordinación Regional de Oncología del estado Mérida (Corpo-Salud), y corresponden al año 2014. Dichos datos nos muestran, una tasa de morbilidad por esta patología, ocupa el 1er lugar con un 12,7 x 100 000 habitantes, seguido del cáncer de cérvix con un 11,82 %. La tasa de mortalidad para el mismo año, el cáncer de mama ocupaba el 1er lugar con una tasa de 11,5 % El grupo de edad más afectada fue entre 45 a 64 años. ⁽¹⁰⁾

Métodos diagnósticos de cáncer de Mama

En los últimos años varios estudios han mencionado la importancia de técnicas complementarias de detección del cáncer dando lugar a varias opciones de tratamiento y salvando vidas ⁽¹¹⁾. En las cuales se encuentran:

Examen físico de las Mamas

Este método diagnóstico consiste en una exploración o palpación manual de las mamas donde se busca la presencia de nódulos o bultos extraños. El médico revisa delicadamente la mama y si encontrara alguna anomalía poder identificarlo con exactitud y no confundirlo con algún cambio en las mamas que puede pasar desapercibido por la paciente. El 20% de los casos son diagnosticados por el examen físico de las mamas y que muchas veces la mamografía no las detecta. ⁽¹²⁾

Se recomienda que a partir de los 20 años hasta los 40 años de edad la mujer debe realizarse

un examen físico de mama por un médico entrenado cada 3 años según la Sociedad Americana del Cáncer. Y mujeres mayores de 40 años deben realizarse la prueba cada año complementándolo con una mamografía. ⁽¹²⁾

Mamografía

La mamografía se basa en comprimir la mama entre dos placas que a su vez se encuentra conectado a una cámara en la cual realiza tomas de la mama en diferentes ángulos para un mejor diagnóstico. Esta prueba dura alrededor de 20 minutos y la paciente se encontrará expuesta a una mínima radiación sin perjudicar su salud. ⁽¹²⁾

La mamografía es una de las técnicas más utilizadas para diagnosticar el cáncer de mama mediante la identificación de masas o nódulos mamarios por medio de una fotografía radiográfica de la glándula mamaria. Esta técnica es reconocida por los médicos por ser muy precisa con gran ayuda no solo en el diagnóstico de cáncer sino también en el beneficio que proporciona esta técnica para realizar una evaluación y seguimiento del estado del cáncer en pacientes que ya lo han padecido pudiendo llevar un control de la enfermedad. ⁽¹²⁾ Siempre es importante complementarlo con el examen físico realizado por la paciente ya que posee un 55% de efectividad de encontrar anomalías mamarias y la mamografía posee un 45%, de efectividad de los cuales solo el 10% de todos los casos presentará algún proceso maligno, donde se procederá a solicitar una biopsia si fuesen positivos ⁽¹³⁾. Es muy importante que este examen se realicen mujeres pasados los 40 años de edad o cuando se sospeche de alguna lesión o anomalía en la glándula mamaria. ⁽¹²⁾

Ecografía Mamaria

Esta técnica se la realiza mediante un ultrasonido que envía altas ondas sonoras a través de la mama reflejándose como una imagen a través de una pantalla. Cuando se ha detectado

nódulos o bultos sirve de ayuda para guiar punciones o biopsias gracias a su precisión diagnóstica y su rango de error menor al 10% que han ayudado en gran medida a la detección precisa de la lesión ⁽¹⁴⁾

Esta técnica no se usa para detectar si un nódulo es cáncer o no simplemente es complemento de otros métodos, en la cual al detectar una masa o bulto la ecografía ayudará a diferenciar si una lesión es quística o sólida.

Resonancia magnética

Esta técnica se basa en la utilización de ondas que junto con imanes proyectan una imagen transversal de la glándula mamaria y su estructura interna en tres dimensiones, esta técnica no usa radiación a comparación de la mamografía. Se la utiliza para saber con más detalle las características de una lesión que se ha detectado por mamografía y que no se puede diferenciar muy bien y que también ayuda a saber si la enfermedad posee o no una recurrencia en el cuerpo de la paciente ⁽¹²⁾. Se la usa muy frecuentemente para el diagnóstico de lesiones en mujeres con mamas densas o si poseen prótesis mamarias que se encuentren bien, posee un alto nivel al detectar lesiones en personas jóvenes con alto riesgo de contraer cáncer de mama genéticamente.

Biopsia

Esta técnica se basa en obtener un pedazo del tejido de una zona específica del órgano que se sospeche de cáncer tanto por ecografía, resonancia o por algún otro examen físico y llevarlo al laboratorio para procesarlo y observarlo al microscopio. El médico patólogo será quien confirme la presencia o ausencia de cáncer y si existiera un cáncer procederá a detallar las características del corte histológico mediante un informe. ⁽¹²⁾

Cuando se realiza una biopsia quirúrgica lo que se desea es obtener material para el estudio histológico y saber que tan agresivo es, si el tumor o la masa es muy grande se realiza una

biopsia incisional sacando una parte del tejido y llevando a estudio o si no es muy grande se saca todo el material a estudiar y se realiza una biopsia excisional, pero siempre tratando de realizar la biopsia lo menos invasivo que se pueda para la paciente. Otra técnica que no es invasiva y es muy usada es la biopsia por aguja fina, en la cual se introduce la aguja guiada por eco si es necesario y se realizan varios pinchazos tratando de obtener la suficiente cantidad de muestra de la mama ^(12,14).

Clasificación del cáncer de mama

Las tres clasificaciones del cáncer de mama más empleadas en la práctica clínica son la histológica, la molecular y la inmunohistoquímica. ⁽¹⁵⁾

Clasificación histológica del cáncer de mama

La clasificación histológica se fundamenta en la descripción morfológica de los tumores. La más aceptada y utilizada a nivel mundial y también en nuestro medio, es la elaborada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En este estudio se incluyeron los casos de cáncer de mama diagnosticados desde el año 2005 hasta el año 2014. Por este motivo se utilizó la 3ª edición de la clasificación histológica de la OMS, publicada en el año 2003. ⁽¹⁵⁾

Existe otra clasificación de la OMS más reciente, la 4ª edición, publicada en el año 2012. Ésta última incluye, entre otros, un cambio importante: El grupo de "carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico" (not otherwise specified, NOS) pasa a denominarse "carcinoma invasivo de tipo no especial" (of no special type, NST), eliminándose el término "ductal", clásicamente utilizado. Este cambio se debe, por una parte, a que dicho término implicaba hechos no demostrados, como el origen de esos tumores a partir del sistema ductal. Y por otra, a que éste agrupaba a una serie no uniforme de tumores. Con la nueva clasificación, el diagnóstico de carcinoma invasivo NST se obtiene tras la exclusión de otros tipos específicos de tumores. ⁽¹⁵⁾

Cuando se utiliza la clasificación histológica, el 70-80% de los cánceres de mama quedan incluidos en dos grandes grupos: carcinomas ductales invasivos de tipo no específico (NOS) y carcinomas lobulillares invasivos. Este aspecto le resta utilidad en la práctica, ya que agrupa bajo el mismo nombre a tumores muy diferentes desde el punto de vista biológico y clínico. No está claro que los carcinomas invasivos ductales y lobulillares presenten diferencias clínicas y pronósticas, aunque clásicamente se ha afirmado que los carcinomas lobulillares infiltrantes se asocian a un comportamiento menos agresivo.⁽¹⁵⁾

A pesar de haber perdido importancia en los últimos años frente a otras clasificaciones más actuales como las moleculares o biológicas, la clasificación histológica todavía es útil en algunos tipos específicos de cáncer de mama como el carcinoma tubular, cribiforme, mucinoso y secretor, que suelen asociarse a un excelente pronóstico; y los carcinomas metaplásicos, que habitualmente presentan un comportamiento más agresivo.⁽¹⁵⁾

Clasificación molecular del cáncer de mama

La clasificación molecular se basa en el análisis de perfiles de expresión génica, obtenidos a partir de técnicas de microarrays de ADN.

Charles M. Perou publicó en el año 2000 la clasificación genómica del cáncer de mama, identificando cuatro subtipos intrínsecos asociados a cuatro patrones diferentes de expresión génica: los subtipos Luminal (A y B), Luminal B enriquecido por HER-2, HER-2, Basal-like. El subtipo normal breast-like fue posteriormente excluido, al deberse a la contaminación de la muestra por células mamarias normales.⁽¹⁵⁾

1. Subtipo Luminal:

Supone alrededor del 70% de los cánceres de mama y se caracteriza por la expresión de receptores hormonales. Tiene un perfil de expresión génica similar al del epitelio luminal,

formado por citoqueratinas 8 y 18, receptores de estrógenos, gen de ciclina D1 y menos del 20 % tienen mutaciones de p53. A menudo son tumores de bajo grado histológico.

Se distinguen dos tipos de tumores de subtipo Luminal:

- Luminal A: con mejor pronóstico, mayor expresión de receptores hormonales y menor expresión de genes de proliferación.
- Luminal B: con peor pronóstico, menor expresión de receptores hormonales y mayor de genes de proliferación. ⁽¹⁵⁾

2. Subtipo Luminal B enriquecido por HER-2:

Constituye el 15-20% de los cánceres de mama y se caracteriza por la amplificación de C-erb-2. Suelen ser tumores de alto grado histológico, con mayor riesgo de afectación ganglionar y el 40-80% tienen mutación de p53.

Se asocian a una mayor sensibilidad al tratamiento quimioterápico con taxanos y a las dosis densas. ⁽¹⁵⁾

3. Subtipo Basal-like:

Suponen el 10-15% de cánceres de mama y se caracterizan por la ausencia de expresión de receptores hormonales. Se asocian habitualmente a un alto grado histológico.

Su perfil de expresión es similar al de las células basales de otros epitelios y a las células mioepiteliales de la mama: no hay expresión de receptores de estrógenos, baja expresión de HER2, expresan citoqueratinas 5/6 y 17 y genes relacionados con la proliferación. Es frecuente la mutación de p53 e importante la expresión de EGFR.

Suelen presentar una buena respuesta a la quimioterapia, pero a pesar de ello, el porcentaje de recaídas es muy elevado durante los 2-3 primeros años.

La clasificación molecular inicial se ha ido mejorando y completando en los últimos años, identificándose en la actualidad hasta diez subtipos genéticos de cáncer de mama.

La importancia de esta clasificación radica en su valor pronóstico y predictivo, ayudando a identificar subtipos específicos de cáncer de mama que presentarán una diferente evolución y respuesta a los tratamientos aplicados. ⁽¹⁵⁾

Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama

La principal limitación de las plataformas de expresión génica es su elevado coste, lo que las convierte en herramientas poco accesibles en algunos medios. Para solucionar esto, se creó una clasificación molecular del cáncer de mama con marcadores subrogados, obtenidos mediante inmunohistoquímica. La inmunohistoquímica detecta la expresión de antígenos en tejidos, mediante el uso de anticuerpos específicos. La clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama se basa en la combinación de los receptores de estrógeno, los receptores de progesterona, HER2 y Ki-67.

La clasificación molecular y la obtenida por inmunohistoquímica no son totalmente superponibles, aunque sí muy similares¹³. Al aplicarla, se debe tener en cuenta que algunos tumores basal-like no muestran el inmunofenotipo de triple negativo. Por ejemplo, tampoco todos los tumores HER-2 por inmunohistoquímica pertenecen al subtipo HER-2 +

Los documentos de consenso de la Conferencia de Saint Gallen, que se resumen a continuación, establecen que la identificación de los subtipos intrínsecos es más precisa cuando se realiza a partir de técnicas moleculares, pero cuando éstas no están disponibles, se puede obtener una clasificación subrogada mediante inmunohistoquímica determinando el receptor de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP), Ki-67 y HER2, confirmado éste último mediante hibridación in situ. ⁽¹⁵⁾

La evolución de la clasificación subrogada de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama, consensuada en las últimas Conferencias de Saint Gallen, ha sido la siguiente:

- Consenso de Saint Gallen del año 2009:

Se aconsejó el uso de la clasificación subrogada del cáncer de mama y se recomendó el uso de marcadores de proliferación como Ki-67, para determinar el tratamiento óptimo en el cáncer de mama en estadio inicial, sin definir un punto de corte para este fin. Se reconoció el valor pronóstico y predictivo de respuesta de Ki-67. ⁽¹⁵⁾

Consenso de Saint Gallen del año 2011:

Se incluyó el punto de corte de Ki-67 < 14% para distinguir los tumores Luminal A y B-like, basándose en los resultados obtenidos por Cheang et al, que establecían el punto de corte en 13,25%. El objetivo de este estudio fue encontrar un punto de corte óptimo de Ki-67 para distinguir los tumores Luminal A y B-like HER-2 negativos mediante inmunohistoquímica, equivalente a los perfiles de expresión génica. El mejor punto de corte de Ki-67 fue 13,25%, con una sensibilidad del 72% y especificidad del 77%.

Los tumores Luminal B se asocian a un riesgo 1,5 veces mayor de recidiva o muerte por cáncer de mama que los tipos Luminal A, independientemente de la afectación axilar, de ahí la importancia de diferenciar ambos grupos. ⁽¹⁵⁾

- Consenso de Saint Gallen del año 2013:

Se incluyó el punto de corte de > 20% del receptor de progesterona para diferenciar los tipos Luminal A y B-like, basándose en los resultados obtenidos en el estudio de Prat et al. Según este estudio, los tumores Luminal B-like, asociados a un peor pronóstico que los Luminal A, se relacionan con una menor expresión del receptor de progesterona.

También se reafirmó la importancia de Ki-67 para decidir la administración o no de quimioterapia, de manera individualizada, pero respecto al punto de corte para distinguir entre los tumores Luminal A y B, quedó manifiesta la controversia existente. La mayoría de expertos votaron esta vez un valor de Ki-67 > 20% como alto, para distinguir entre luminal A y B-like^{20,21}, mientras que otros votaron puntos de corte más bajos de Ki-67, a causa del

riesgo de infratratarse a los pacientes con tumores de tipo Luminal. A pesar de ello, la clasificación no se modificó y se mantuvo el punto de corte del 14% establecido en 2011. ⁽¹⁵⁾

Consenso de Saint Gallen del año 2015:

La mayoría de expertos votaron un punto de corte comprendido entre 20 - 29% para considerar Ki-67 alto y distinguir los tumores Luminal A y B-like, pero a pesar de ello, no se modificó la clasificación previa. ⁽¹⁵⁾

Estadificación del cáncer de mama

El sistema TNM es el principal método de estadificación del cáncer de mama y ha sido aceptado por la Unión for International Cáncer Control (UICC) y por el American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Se basa en la valoración de tres parámetros: el tamaño del tumor primario (T), el grado de diseminación a los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). Desde el año 2009 se utiliza la 7ª edición de la clasificación TNM. ⁽¹⁵⁾

Índice de proliferación Ki-67

Historia

En 1983 Gerdes et al²³, describieron un anticuerpo monoclonal que se unía a un antígeno nuclear de una línea celular derivada del linfoma de Hodgkin, la línea L428, al cual denominaron anticuerpo Ki-67. El nombre derivaba de la ciudad donde se descubrió (Kiel) y el número original de la clona. El mismo autor identificó en 1991 el antígeno al que se unía este anticuerpo monoclonal, como una proteína nuclear no formadora de histonas, y le otorgó el nombre de antígeno Ki-67.

En 1993 Schlüter et al²⁴, lograron secuenciar el antígeno nuclear Ki-67 por completo, describiendo dos isoformas de la proteína, de 345 y 395 kD de peso molecular respectivamente. En la actualidad, hay evidencia de que pueden existir más isoformas de Ki-

67, además de las dos descritas inicialmente. Posteriormente, en 1996 se secuenció el locus del gen que codifica esta proteína, situado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q25).⁽¹⁵⁾

Función de Ki-67 en el tejido mamario normal y patológico

El antígeno Ki-67 está presente en el núcleo celular durante las fases G1, S, G2 y mitosis del ciclo celular. Las células en fase G0 no lo expresan.

Además, la intensidad de su expresión varía a lo largo del ciclo celular: Los niveles de Ki-67 son bajos en G1 y la fase precoz S y van aumentando progresivamente hasta alcanzar su nivel máximo durante la fase de mitosis.

Por ello desde su descubrimiento, su expresión se ha correlacionado con la fracción celular en fase de proliferación, utilizándose como un marcador de ésta. A pesar de ello, actualmente todavía se desconoce cuál es el papel exacto que desempeña Ki-67 durante dicha proliferación celular.

Se estima que la vida media de la proteína Ki-67 es de 60 - 90 minutos y la pueden expresar tanto las células normales como las tumorales. En las células del tejido mamario normal, se expresa en porcentajes muy bajos, inferiores al 3% y un hallazgo interesante es la ausencia de expresión de Ki-67 en las células no tumorales con receptores de estrógeno positivo. Esta distinción respecto a los receptores hormonales no ocurre en las células tumorales. También se ha descrito correlación entre el aumento de expresión de Ki-67 y una mayor densidad mamaria.

Recientemente se han relacionado los niveles de Ki-67 con la fase del ciclo menstrual y se cree que estos podrían aumentar durante la fase lútea en tumores que expresan receptores hormonales. En esta fase del ciclo se produce un pico de estrógenos y progesterona y en el tejido mamario normal se produce un aumento de los fenómenos proliferativos. Este aspecto

podría suponer una limitación para la estandarización de puntos de corte de Ki-67 en pacientes premenopáusicas. ⁽¹⁵⁾

Valor pronóstico de Ki-67 en cáncer de mama

La proliferación tumoral es uno de los principales factores pronósticos en cáncer de mama y una de las formas más comunes de medirla en la práctica clínica es mediante la determinación por inmunohistoquímica de Ki-67.

Pero además de Ki-67, existen otros parámetros relacionados con la proliferación tumoral como el índice de actividad mitótica, la fracción celular en fase S, el índice de timidina y el antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA). Todos ellos tienen valor pronóstico y no se han encontrado grandes diferencias al compararlos.

La mayoría de estudios realizados con el objetivo de analizar el valor pronóstico de Ki-67 son retrospectivos e incluyen grupos heterogéneos de pacientes. A pesar de estas limitaciones muchos de éstos han demostrado que valores altos de Ki-67 se correlacionan con una peor supervivencia libre de enfermedad y dos metaanálisis publicados en 2008 y 2015 concluyeron que Ki-67 es un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en cáncer de mama, tanto en pacientes con ganglios positivos como negativos.

Los tumores con mayor expresión de Ki-67, presentan una mayor incidencia de recurrencias locales y en los casos en los que se produzca una recidiva local ipsilateral, un valor alto de Ki-67 en la recidiva también se ha asociado con una menor supervivencia libre de metástasis a distancia. Los valores elevados de Ki-67 se han asociado no solamente con una peor supervivencia libre de enfermedad, sino también con un menor tiempo hasta la recidiva, incrementando el riesgo de metástasis a distancia en los dos primeros años tras la cirugía. En

pacientes metastásicos, un índice de proliferación Ki-67 elevado en el tumor primario, disminuye el tiempo de supervivencia global tras la recurrencia.

Algunos estudios, relacionan los valores iniciales altos de Ki-67 con una mayor prevalencia de metástasis viscerales (cerebrales o hepáticas) en lugar de óseas Utilidad clínica de Ki-67 como factor pronóstico:

La Conferencia de Consenso de Saint Gallen en 2015 concluyó que actualmente no existen dudas respecto al valor pronóstico de Ki-67 en cáncer de mama y de su utilidad para predecir el beneficio de añadir tratamiento con quimioterapia u hormonoterapia. Ki-67 puede ser utilizado como factor pronóstico en subgrupos definidos de cáncer de mama o formando parte de un panel en combinación con otros biomarcadores como los receptores hormonales o HER2.

Sin embargo, las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) no aconsejan su determinación rutinaria como marcador pronóstico, probablemente debido a la falta de estandarización en su determinación, interpretación y punto de corte A pesar de ello, Ki-67 es determinado de manera casi sistemática en muchos centros, ante el diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama. ⁽¹⁵⁾

Factores pronósticos en cáncer de mama no metastásico y su relación con Ki-67

Definición de factor pronóstico

Se consideran factores pronósticos a todos aquellos factores que proporcionan información sobre la evolución del paciente, sobre todo respecto a la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, independientemente del tipo de intervención o tratamiento recibido

La situación ideal para aplicar este concepto, sería la de una población que no recibiera tratamiento sistémico. Pero actualmente es casi imposible realizar estudios que incluyan exclusivamente a pacientes con cáncer de mama sin terapia sistémica.

Se considera que un factor pronóstico es útil desde el punto de vista clínico, cuando puede ser medido de manera reproducible y proporciona información independiente que no puede ser obtenida más fácilmente utilizando otro factor. Estos factores deben tener valor pronóstico independiente, demostrado por ejemplo a través del análisis estadístico multivariante. Los factores pronósticos en cáncer de mama son fundamentales en la toma de decisiones respecto al tipo de terapia adyuvante y la agresividad de la misma. ⁽¹⁵⁾

Edad

La edad del paciente con cáncer de mama se ha relacionado con la agresividad tumoral y el pronóstico del mismo, sobre todo en los grupos de edades extremas.

- Cáncer de mama en pacientes jóvenes:

El 2,5 - 4,8% de los cánceres de mama se dan en pacientes con una edad inferior a 35 años y el 6,5 - 7% en menores de 40 años ^{60,61,62}. El cáncer de mama en pacientes jóvenes (menos de 35-40 años), suele presentar una menor expresión de receptores hormonales, mayor grado histológico y mayor expresión de Ki-67 y HER

Estas características hacen que se comporten como tumores más agresivos, con mayor tamaño y afectación ganglionar en el momento del diagnóstico. Además, la edad inferior a 35-40 años se considera un factor predictivo independiente de recidiva local cuando se realiza una cirugía conservadora.

Cáncer de mama en pacientes ancianas:

La incidencia de cáncer de mama en pacientes ancianas está aumentando debido al envejecimiento progresivo de la población. Se estima que, en el año 2030, el 20% de la

población en los países desarrollados tendrá más de 75 años. En la actualidad, más del 30% de los cánceres de mama diagnosticados en nuestro país se dan en pacientes mayores de 70 años. ⁽¹⁵⁾

Historia reproductiva

- Paridad:

Clásicamente se ha considerado la paridad como un factor protector frente al cáncer de mama, sobre todo de tipo Luminal, debido a que durante el embarazo las células epiteliales indiferenciadas mamarias se convierten en células epiteliales maduras, más resistente a la carcinogénesis.

La relación entre la paridad y los diferentes subtipos moleculares de cáncer, no está clara. Se cree que la gestación protege frente a aquellos tumores que expresan receptores hormonales y se ha relacionado con un aumento en la proporción de tumores triple negativos, aunque su asociación con la expresión de HER-2 no está clara. Además, según algunos estudios, parece que la paridad podría proteger de los tumores con Ki-67 elevado: la nuliparidad se asociaría a una mayor frecuencia de tumores de tipo Luminal B con HER-2 negativo.

- Premenopausia:

Al comparar los cánceres de mama en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas, algunos estudios han encontrado asociación estadística entre la premenopausia y una menor expresión de receptores hormonales, mayor Ki-67 y peor supervivencia.

Tipo histológico

Como se ha expuesto en el apartado de la clasificación histológica del cáncer de mama, los dos principales tipos de cáncer de mama (carcinomas ductales invasivos y carcinomas lobulillares invasivos), pueden presentar una serie de diferencias que repercutirán en el pronóstico. ⁽¹⁵⁾

El carcinoma lobulillar invasivo supone el 10-15% de los cánceres de mama diagnosticados. Al compararlo con el carcinoma ductal, algunos estudios refieren que el carcinoma lobulillar presenta un comportamiento menos agresivo, estadio más bajo en el momento del diagnóstico, mayor incidencia de multicentricidad y en caso de metástasis, éstas aparecen con más frecuencia en meninges, gastrointestinales, pleura, peritoneo y tracto genital femenino. Además, el carcinoma lobulillar se ha asociado a valores más bajos de Ki-67. A pesar de que, en la actualidad, desde el punto de vista pronóstico, la clasificación histológica del cáncer de mama ha perdido relevancia, todavía es importante en algunos tipos poco frecuentes de tumores, permitiéndonos distinguir:

- Carcinomas asociados a mejor pronóstico: carcinoma tubular, mucinoso, medular y adenoide quístico.
- Carcinomas asociados a peor pronóstico: carcinoma con células en anillo de sello, medular atípico, metaplásicos. ⁽¹⁵⁾

Tamaño tumoral

Se trata de uno de los factores pronóstico clásicos en el cáncer de mama.

En el sistema de estadiaje TNM, el tamaño tumoral de los carcinomas multifocales o multicéntricos corresponde al diámetro máximo del foco tumoral invasivo de mayor tamaño.

Un mayor tamaño tumoral se ha ^{correlacionado} con un peor pronóstico, perfil molecular más agresivo y una mayor expresión de Ki-67

Índice pronóstico de Nottingham (IPN):

Utilizado por primera vez en 1982, combina los tres factores pronósticos clásicos en cáncer de mama: tamaño tumoral, afectación ganglionar y grado histológico, utilizando la siguiente fórmula:

(Afectación ganglionar*: 1 = no ganglios positivos, 2 = 1 a 3 ganglios positivos, 3 = 4 ó más ganglios positivos).⁽¹⁵⁾

Afectación ganglionar

La afectación ganglionar está considerada como el principal factor pronóstico en el cáncer de mama. El estudio inicial de la afectación ganglionar en el cáncer de mama se realiza mediante la exploración física, que debe incluir la palpación de los territorios axilares y supra e infraclaviculares; y se complementa con la realización de una ecografía axilar. La ecografía axilar es la técnica de imagen de elección para la valoración ganglionar.⁽¹⁵⁾

Receptores hormonales: Estrógeno y progesterona (RE y RP)

Aproximadamente el 60% de cánceres de mama expresan receptores hormonales. La expresión de estos receptores es valorada habitualmente mediante técnicas de inmunohistoquímica, considerando como positivas las células que presentan tinción nuclear. En la conferencia de Saint Gallen de 2009 se consensuó definir como receptor de estrógeno-positivo y receptor de progesterona-positivo a aquellos tumores con al menos un 1% de células inmunorreactivas. Esta definición fue adoptada posteriormente también por las guías de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) y el Colegio Americano de Patología (CAP).

En los casos con receptores hormonales positivos, es importante indicar el porcentaje de células neoplásicas que los expresan. Y también se puede valorar la intensidad media de dicha expresión (intensidad de la tinción nuclear): + débil, ++ moderada, +++ fuerte. Existen sistemas de puntuación como el Allred score y el H score, que combinan estos parámetros.

Según la clasificación molecular de cáncer de mama, sólo los tumores de tipo Luminal expresan receptores hormonales y éstos se beneficiarán del tratamiento con hormonoterapia, tanto neoadyuvante como tras cirugía, disminuyendo el riesgo de recidiva. La respuesta

obtenida con la hormonoterapia será proporcional al porcentaje e intensidad de la expresión de estos receptores. Los tumores que no expresan receptores hormonales, se suelen asociar a una menor supervivencia libre de enfermedad y un mayor porcentaje de Ki-67 HER-2

HER2 es un receptor de membrana de tipo tirosin-quinasa para el factor de crecimiento epidérmico humano, relacionado con la proliferación celular y codificado por el gen HER2/neu situado en el cromosoma 17. Existe amplificación de este gen y/o sobreexpresión del receptor en el 20 - 25% de tumores infiltrantes de mama. aproximadamente el 95% de casos la sobreexpresión de HER2 se correlaciona con una amplificación génica.

La sobreexpresión de HER2 se determina por técnicas de inmunohistoquímica, distinguiéndose cuatro posibles categorías según las recomendaciones de la ASCO. ⁽¹⁵⁾

Invasión linfovascular

Es la invasión de los vasos linfáticos y / o sanguíneos por émbolos tumorales en el área peritumoral. Los criterios diagnósticos de la invasión linfovascular tumoral aceptados por Colegio Americano de Patología son los siguientes:

- La invasión linfovascular puede diagnosticarse fuera de los límites del tumor.

La localización más habitual es dentro de 1 mm de la periferia del mismo.

- Los émbolos tumorales no siguen exactamente el contorno del espacio donde están, a diferencia de los artefactos por retracción.

- Deben verse núcleos de células endoteliales revistiendo el espacio.

- Los vasos linfáticos se localizan a menudo adyacentes a los vasos sanguíneos, rodeándolos parcialmente.

La presencia de invasión linfovascular, incrementa la posibilidad de recurrencia locorregional y de afectación ganglionar, asociándose a una peor supervivencia global y libre

de enfermedad. Su aparición se ha relacionado con formas tumorales más agresivas, con menor expresión de receptores hormonales y un mayor porcentaje de Ki-67. ⁽¹⁵⁾

Operacionalización de las variables:

Objetivos específicos	Variable	Dimensión	Indicador	Instrumento
Indagar las características sociodemográficas relacionadas con el cáncer de mama en las pacientes que consultan al Hospital Universitario de Los Andes	Edad	Años	Medidas descriptivas y de posición Frecuencias y Porcentaje.	Ficha de recolección
	Paridad	Nulípara y Multípara		
	Estado civil	Soltera, casada, divorciada, unión estable		
	Procedencia	Origen de la persona		

Determinar las características clínicas y patológicas de la muestra en estudio.	IHQ	Antecedentes Menopausia Fumar	Frecuencia y porcentaje	Ficha de recolección
Describir los resultados de IHQ de las pacientes con cáncer de mama con expresión de ki67	IHQ	Ki67 RE RP Her2	Frecuencia y porcentaje	Ficha de recolección
Analizar la asociación entre las características clínico patológicas del cáncer de mama y la expresión del marcador celular Ki-67	Características clínico patológicas / IHQ	Ki67 < 20% Ki67 > 20%	Chi Cuadrado	Matriz de Registro
Identificar los factores pronósticos de las pacientes con cáncer de mama con expresión del marcador celular ki67	Factores pronostico	Tamaño tumoral Nódulos linfáticos Inv. Linfovacular Grado Histológico	Odds ratio	Matriz de Registro
Conocer la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama con expresión de ki67	Supervivencia	Promedio	Mediana y curva de supervivencia	Matriz de Registro

HIPÓTESIS

El pronóstico y tratamiento del cáncer de mama es más preciso si se usa adicional a las herramientas tradicionales, métodos de inmunohistoquímica como ki67; permitiendo la individualización de las pacientes y asegurando un tratamiento eficaz y oportuno para que pueda gozar de una calidad de vida.

CAPÍTULO III.

MARCO METODOLÓGICO

Tipo y diseño de la investigación

Enfoque de la investigación:

La investigación tiene un enfoque cuantitativo, donde se probará a una hipótesis por medio de datos numéricos, expresados a través de objetivos claramente establecidos y variables objeto de estudio.

Tipo de estudio:

Descriptivo. Serie clínica: retrospectiva no concurrente.

Sitio de investigación: Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Población y muestra

Población

La población estará conformada por 199 pacientes con cáncer de mama en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en el periodo comprendido entre 2010-2019.

Muestra:

Consistirá en realizar un muestreo intencional de aquellos casos que reportaron por IHQ expresión del marcador de proliferación celular ki67 en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en el periodo comprendido entre 2010-2019, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, con estudio de IHQ que exprese el marcador de proliferación celular ki67, independientemente del estadio, desde 2010-2019.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con patología mamaria sin diagnóstico inmunohistoquímico.
2. Pacientes con lesiones pre-malignas o malignas de otra índole.
3. Informe de inmunohistoquímica sin reporte de Ki-67
4. Pacientes con descripciones anatomopatológicas incompletas o donde falte alguna de las variables propuestas.

www.bdigital.ula.ve

TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Técnica de recolección de datos:

La recogida de datos se realizará mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas de las pacientes atendidas en el periodo seleccionado 2010-2019 del Servicio de Ginecología y Obstetricia Consulta de Patología Mamaria, tomando en cuenta los criterios de exclusión y se describirán los aspectos relacionados con los objetivos propuestos, según lo plasmado en el formato de recolección de los datos.

Análisis Estadístico:

Análisis estadístico descriptivo: Para variables categóricas se calculará distribución de frecuencia y porcentaje simple, para variables cuantitativas continuas se realizarán medidas de tendencia central (media aritmética, mediana) y variabilidad (desviación estándar y error estándar de la media).

Análisis estadístico inferencial: El cálculo se observará la diferencia entre los valores medios de las diferentes variables en estudio; para muestras con distribución normal se utilizará la T de Student para representar la muestra independiente, y se utilizará el chi-cuadrado de Pearson para observar la asociación entre variables cualitativas. Para analizar los datos estadísticos, se utilizará el paquete de software estadístico de Windows SPSS 25.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Tabla N.1 Distribución de la muestra según edad.

Estadísticos	N=199	Edad (años)
Media		53,88
Desv. típ.		11,940
Mínimo		20
Máximo		85

En la tabla 1 se muestra la distribución de la muestra según edad, con una media de 53 años y desviación de aproximadamente 11 años, siendo la menor de 20 años y la mayor de 85 años.

Tabla N.2. Distribución de la muestra según estado civil, escolaridad y procedencia

Edo Civil	Frecuencia	Porcentaje
Soltera	69	34,6
Casada	78	39,1
Unión Libre	52	26,2
Escolaridad		
Secundaria	82	41,2
Universitaria	65	32,6
Otro	52	26,1
Procedencia		
Mérida	87	43,7
Lagunillas	18	9,0
El Vigía	41	20,6
Tucani	10	5,0
Zulia	30	15,0
Trujillo	13	6,5
Total	199	100,0

Fuente: Ficha de recolección

En la tabla 2 se demuestra que un tercio de las pacientes de la población no cuentan con una relación estable, distribuyéndose de manera similar en las otras dos variables. Por su

parte, casi el 42% presenta algún grado de instrucción, sumándose un 32% de nivel universitario.

Respecto a la procedencia de las pacientes, casi un 44% de ellas representan a la población merideña, con un 20% procedentes de El Vigía y el resto divididas entre Lagunillas, estados Zulia y Trujillo.

Tabla N.3. Distribución de la muestra según paridad.

Paridad	Frecuencia	Porcentaje
Nulípara	56	28,1
Múltipara	143	71,8
Total	199	100,0

En la tabla 3 se expresa la distribución de las pacientes según su paridad evidenciando una tendencia a la multiparidad con un 71% de la muestra.

Tabla N.4. Distribución de la muestra según menopausia.

Menopausia	Frecuencia	Porcentaje
SI	92	46,2
NO	107	53,8
Total	199	100,0

En la tabla 4 se observa la distribución de las pacientes según su estado de menopausia evidenciando un 53% de las pacientes que cursan con la misma.

Tabla N.5. Relación entre los niveles de Ki67 y la edad de las pacientes.

Edad	Expresión celular Ki67				Total		P-valor
	<20%		>20%		N	%	
18 - 35	N	%	N	%	12	6,0	0,082
35 - 50	1	0,5	11	5,5	66	33,2	
50 - 64	31	15,6	35	17,6	81	40,7	
65 y más	37	18,6	44	22,1	40	20,1	
Total	19	9,5	21	10,6	199	100	

En la tabla 5 evidenciamos la comparación entre la expresión celular del Ki67 según la edad de las pacientes no observando una diferencia estadísticamente significativa con un (P-valor = 0,082 > 0,05) y se observaron valores muy similares entre los grupos.

Tabla N.6. Distribución de la muestra según inmunohistoquímica.

Inmunohistoquímica	Frecuencia	Porcentaje
LUM A	42	21,1
LUM B	76	38,2
TRIPLE-	61	30,7
Her2	20	10,1
Total	199	100,0

En la tabla 6 se muestra la distribución de las pacientes según sus resultados de inmunohistoquímica en donde se evidencia una mayor frecuencia de pacientes Luminal B con 76 (38,2%) y menor frecuencia el Her2 20(10,1%)

Tabla N.7. Relación entre los niveles de Ki67 y el estadio TNM de las pacientes.

Estadio	Expresión celular Ki67				Total		P-valor
	<20%		>20%		N	%	
	N	%	N	%			
I	9	4,5	5	2,5	14	7,0	0,003**
IIA	26	13,1	22	11,1	48	24,1	
IIB	22	11,1	16	8,0	36	19,1	
IIIA	14	7,0	18	9,0	32	16,1	
IIIB	17	8,5	41	20,6	58	29,1	
IIIC	0	0,0	4	2,0	4	2,0	
IVB	0	0,0	5	2,5	5	2,5	
Total	88	44,2	111	55,8	199	100,0	

En la tabla 7 en relación al estadio, las pacientes con Ki67 > 20% fueron más frecuentes aquellas con estadios IIIB 41(20,6%) seguidas del estadio IIA 22(11,1%) y en menor

frecuencia el estadio IIC 4 (2%). Mientras que en pacientes con Ki67 < 20% hubo una relación similar entre los estadios IIA 26 (13,1) y IIB 20 (11,1%) y con menor frecuencia el estadio IV con 0 (0,0%). Al comparar los valores de Ki67 por encima del punto de corte obtenemos un P- valor (0,003) estadísticamente significativo entre los diversos estadios.

Tabla N.8. Relación entre los niveles de Ki67 y el status del tumor primario (T) de las pacientes.

Tamaño del tumor	Expresión celular Ki67				Total		P-valor
	<20%		>20%		N	%	
	N	%	N	%	N	%	
T1	16	8,0	8	4,0	24	12,1	0,002**
T2	26	13,1	32	16,1	58	29,1	
T3	27	13,6	22	11,1	49	24,6	
T4	19	9,5	49	24,6	68	34,2	
Total	88	44,2	111	55,8	199	100,0	

www.bdigital.ula.ve

En la tabla 8 entre las pacientes con Ki67 > 20% fueron más frecuentes aquellas con tamaño tumoral clasificado como T4 49 (24,6%) seguidas de aquellas con T2 32 (16,1%) y con menor frecuencia T1 8 (4%). Por el contrario, en pacientes con Ki67 <20% hubo mayor frecuencia en pacientes con T3 27 (13,6) y T2 26 (13,1%) con un P-valor de 0,002 estadísticamente significativo entre los tumores primarios con Ki67 >20%.

Tabla N.9. Relación entre los niveles de Ki67 y el status axilar (N) según clasificación TNM de las pacientes.

Nódulo linfático	Expresión celular Ki67				Total		P-valor
	<20%		>20%		N	%	
	N	%	N	%	N	%	
N0	41	20,6	38	19,1	75	39,7	0,021**
N1	40	20,1	47	23,6	87	43,7	
N2	7	3,5	23	11,6	30	15,1	
N3	0	0,0	3	11,5	3	1,5	
Total	88	44,2	111	55,8	199	100,0	

En la tabla 9 se evidencia que entre las pacientes con Ki67 >20% fueron más frecuentes aquellas catalogadas con nódulos linfáticos N1 47 (23,6%) con menor frecuencia N3 3 (11,5%). Mientras que las que presentaron Ki67<20% fueron más frecuentes N0 41 (20,6%) y menos frecuentes N3 0 (0,0%). Obteniendo un P-valor (0,021) estadísticamente significativo entre los grupos que expresaron Ki67 <20%

Tabla N.10. Relación entre los niveles de Ki67 y la invasión linfovascular de las pacientes.

Invasión linfo-vascular	Expresión celular Ki67				Total		P-valor
	<20%		>20%		N	%	
	N	%	N	%	N	%	
Si	19	9,5	74	37,2	93	46,7	0,000**
No	69	34,7	37	18,6	106	53,3	
Total	88	44,2	111	55,8	199	100,0	

En la tabla 10 se evidencia que en el grupo con Ki67 >20% hubo invasión vascular en 74 (37,2%) mientras que no hubo invasión linfovascular en 37 (18,6%) por otro lado en el grupo con Ki67 <20% no hubo invasión linfovascular en 69 (34,7%) y si hubo invasión

linfovascular en 19 (9,5%) lo que nos da un P- valor de (0,000*) el cual es estadísticamente significativo.

Tabla N.11. Relación entre los niveles de Ki67 y el tipo histológico de las pacientes.

Tipo Histológico	Expresión celular Ki67				Total		P-valor
	<20%		>20%		N	%	
	N	%	N	%	N	%	
CADI	84	42,2	111	55,8	195	98,0	0,023**
CALI	4	2,0	0	0,0	4	2,0	
Total	88	44,2	111	55,8	199	100,0	

En la tabla 11 en las pacientes con Ki67 >20% el tipo histológico más frecuente fue el Ca. Ductal infiltrante 195 (98,0%) seguido por el Ca. Lobulillar infiltrante 4 (2%). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el nivel de Ki67 y el tipo histológico con un P-valor (0,023) < 0,05.

Tabla N.12. Relación entre los niveles de Ki67 y el grado de diferenciación celular (G) de las pacientes.

Grado de diferenciación	Expresión celular Ki67				Total		P-valor
	<20%		>20%		N	%	
	N	%	N	%	N	%	
G1	6	3,0	8	4,0	14	7,0	0,766
G2	73	36,7	88	44,2	161	80,9	
G3	9	4,5	15	7,5	24	12,1	
Total	88	44,2	111	55,8	199	100,0	

En la tabla 13 en relación al Ki67 >20% se encontró una mayor frecuencia en el Grado 2 88 (44,2%) y una menor frecuencia en G1 8 (4%). En aquellas con Ki67 <20% se reportó G2 73 (36%) con mayor frecuencia mientras que G1 6 (3%) obtuvo la menor frecuencia.

Tabla N.13. Relación entre los niveles de Ki67 y los receptores de estrógeno y progestágeno de las pacientes.

Estrógeno	Expresión celular Ki67				Total		P-valor
	N	<20% %	N	>20% %	N	%	
Positivo	63	31,7	58	29,1	121	60,8	0,006**
Negativo	25	12,6	53	26,6	78	39,2	
Total	88	44,2	111	55,8	199	100,0	
Progestágeno							
Positivo	57	28,6	54	27,1	111	55,8	0,023**
Negativo	31	15,6	57	28,6	88	44,2	
Total	88	44,2	111	55,8	199	100,0	

En la tabla 13 se encontró que en el grupo con Ki67 >20% 58 (29,1%) presentaron receptores de estrógeno positivos y 53 (26,6%) resultaron negativos. En el Ki67 <20% 63 (31,7%) presentaron receptores de estrógeno positivos y 25 (12,6%) presentaron receptores negativos resultando estadísticamente significativo con un P-valor (0,006). Por otra parte, en cuanto a los receptores de progesterona en el grupo con Ki67 >20% estuvo presente en 54(27,1%) y negativo en 57 (28,6%). En el grupo con Ki67 <20% el receptor de progestágeno se encontró positivo en 57 (28,6%) y negativo en 31 (15,6%) con una asociación estadísticamente significativa con un P-valor (0,023) < 0.05.

Tabla N.14. Relación entre los niveles de Ki67 y el Her2 de las pacientes.

Her2	Expresión celular Ki67				Total		P-valor
	N	<20%	>20%	N	%	%	
Positivo	8	4,0	12	6,0	20	10,1	0,689
Negativo	80	40,2	99	49,7	179	89,9	
Total	88	44,2	111	55,8	199	100,0	

En la tabla 14 las pacientes con Ki67 >20% el Her2 estuvo negativo en 99 (49,7%) mientras que solo estuvo presente en 12 (6%). En pacientes con Ki67<20% el Her2 estuvo positivo en 8 (4%) mientras resulto negativo en 80 (40,2%).

Tabla N.15. Distribución de la muestra según tiempo libre de la enfermedad.

Expresión celular Ki67	N	Media	Desviación típ.	P-valor
Tiempo libre de la enfermedad	<20%	88	3,159	0,207
	>20%	104	3,577	

En la tabla 15 se evidencia las pacientes con un Ki67 <20% 88 media 3,159 mientras que las pacientes con Ki67 >20% 104 media 3,577.

Tabla N.16. Promedio de Ki67 en pacientes con cáncer de mama del (IAHULA).

Estadísticos	ki67
Media	21,44
Desv. típ.	26,275

En la tabla 16 se observa el promedio en el porcentaje de Ki67 (21) de las pacientes con cáncer de mama pertenecientes a dicho estudio con una desviación típica de 26,2.

CAPÍTULO V.

DISCUSION

El cáncer de mama es una enfermedad con un alto porcentaje de morbilidad la cual se a estudiado a lo largo del tiempo para tratar de predecir su pronóstico, por tal motivo ha surgido la necesidad de investigar nuevos métodos para actuar con mayor exactitud. La mayoría de estos estudios se han realizado fuera de estas latitudes por lo tanto conocer los aspectos relacionados con esta neoplasia en la población femenina del Hospital Universitario de Los Andes puede plantear una situación distinta y una realidad que debemos conocer.

Respecto al estudio luego del análisis de la información obtenida se encontró que las pacientes tenían una edad promedio de 53 años con una desviación típica de 11,9 años. ⁽¹⁷⁾

La mayoría de las pacientes contaban con una relación establecen un 39,1% estaba casada y casi el 26,2% tenían una relación informal.

Respecto a la escolaridad, aproximadamente el 74% de las pacientes cuenta con algún grado de instrucción, mientras que el 26% negaba algún tipo de estudio, lo cual es bastante alto.

Aproximadamente más del 52% de la población es de procedencia local en la ciudad de Mérida, con un 20% de pacientes procedentes del Vigía y un 15% de otros Estados

Con respecto a la paridad de las pacientes se evidencio que la mayoría de estas eran multíparas con un 78,1% del total de muestra.

Se constato que de este grupo de pacientes un 53,8% correspondía a pacientes menopaúsicas.

Se encontró que las pacientes con Ki67 >20% tenían edades por encima de los 35 años con un total de 100 (50,5%) ⁽¹⁷⁾

En relación al estadio TNM existen pocos trabajos que incluyeran esta variable para su correlación con el Ki67. En la presente investigación se evidencia que las pacientes con Ki67 altos (>20%) se asocian con estadios localmente avanzados de la enfermedad, lo cual coincide con resultados obtenidos por Chien Yang Hung y colaboradores.⁽¹⁸⁾ Así mismo cuando evaluamos el tamaño tumoral, la mayor parte de las pacientes con Ki67 por encima del punto de corte, presentaron dimensiones categorizadas como T4 y T2.⁽⁴⁾

Entre las pacientes con Ki67 > 20% fueron mas frecuentes aquellas categorizadas con estatus axilar clasificado como N1, 46 (23,1%) resultados muy similares a estudios realizados en nuestra población^(3,6) Además de esto observamos diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos con un P-valor de (0,032) posiblemente a la diferencia de pacientes que existe al compararlos.

En pacientes con Ki67 > 20% existió invasión linfovascular en 74 (37,2%) mientras que no existió invasión linfovascular en 37 (18,6%) resultando estadísticamente significativo con un P-valor de 0,00* resultandos diferentes a los expresados por Mayanga-Sausa, Silvia⁽¹⁷⁾ en donde no existía tal diferencia en los porcentajes de los grupos.

En las pacientes que tuvieron valores de Ki67 > 20% predomino el Estadio III encontrándose una asociación estadísticamente significativa P-valor (0,004) y coincidiendo con el estudio de Panal y colaboradores⁽⁴⁾ donde al comparar los niveles de expresión del Ki67 con el estadio de la enfermedad observando que a mayor estadio mayores niveles de Ki67.

En el grupo de muestra se evidencio que el tipo molecular mas representativo fue Luminal B 76 (38,2%) seguido de Triple negativo con 61 (30,7%). El grupo con menos frecuencia fue el representado por pacientes con Her2 con 20 (10,1%). Similar a lo

encontrado por Chien Yang Hung y colaboradores.⁽¹⁸⁾ donde se reportó una asociación entre las clases de mejor pronóstico (Luminal A y B) con índices de Ki 67 bajos y peor pronóstico (Her2 y triple negativo) con valores de Ki67 por encima del punto de corte.

Al relacionar el Ki67 con el grado de diferenciación celular encontramos que el expresado como G2 fue el más frecuente con 161 (80,9%) y de estas 88 (44,2%) pertenecían al grupo de pacientes con Ki67 > 20%. Estos resultados son similares a los realizados por Mayanga-Sausa, Silvia en donde el G2 tuvo una frecuencia de 52% y de estas con Ki67 > 20% un 55%.⁽¹⁷⁾

En nuestro estudio también pudimos observar que en pacientes que tuvieron resultados de Ki67 < 20% 63 (31,7%) presentaron receptores de estrógeno positivos y 25 (12,6%) presentaron receptores negativos

resultando estadísticamente significativo con un P-valor (0,006). Por otra parte, en cuanto a los receptores de progesterona en el grupo con Ki67 <20% el receptor de progestágeno se encontró positivo en 57 (28,6%) y negativo en 31 (15,6%) con una asociación estadísticamente significativa con un P-valor (0,023) < 0.05. Resultados similares a los obtenidos por otros estudios^(17,18) en donde se deduce que cuando existe positividad de los receptores hormonales Estrógenos y Progesterona existe una menor proliferación celular lo que se traduce en índices de Ki67 por debajo del punto de corte. Mientras que cuando comparamos la presencia de Her2 con Ki67 > 20% no obtuvimos resultados significativos.

Finalmente realizamos una estimación de la supervivencia de las pacientes pertenecientes al estudio evidenciando un tiempo de supervivencia de 113,5 meses con intervalo confianza 95% aunque la cantidad de pacientes fallecidas que pudimos corroborar fue muy baja.

CAPÍTULO VI.

CONCLUSIONES

El cáncer de mama representa una enfermedad con un alto índice de morbimortalidad y nuestra población merideña no escapa a esto por esto mismo se han realizado diversos estudios para ayudar al pronóstico y comportamiento de la enfermedad en este trabajo contribuye a un soporte más para la investigación de la misma.

En relación a las características sociodemográficas tenemos que el promedio de edad de las pacientes fue de 51 años, en cuanto al estado civil 74% eran casadas, por otro lado, un 78% de estas pacientes presentaban algún grado de instrucción escolar, con respecto a la procedencia 52,7% pertenecían a la ciudad de Mérida. Además de esto un 72% de las pacientes eran multíparas y un 46% se encontraban en menopausia.

En el presente estudio se encontró que las pacientes con resultados de inmunohistoquímica estaban representadas por el tipo molecular en 38,2% con la categoría Luminal B y Triple negativo 30,7% asociándose estos a valores de Ki67 por encima del punto de corte también una asociación significativa entre los valores del marcador de proliferación celular Ki67 por encima del 20% en relación a las características tumorales de mal pronóstico en el cáncer de mama. arrojando que los tumores de mayor tamaño presentaban valores de Ki67 por encima del 20%, en cuanto al grado histológico fue el más representativo pacientes categorizadas como G2 además de que también obtuvieron los valores más altos de Ki67 > 20% con un 44,2%. Se obtuvieron resultados con valores estadísticamente significativos en cuanto a

receptores de estrógeno y progestágeno asociados a Ki67 menores de 20% a diferencia del Her2 donde pudimos ver que la mayoría de las pacientes presentaban Ki67 >20%. Al estimar la supervivencia se evidencio un tiempo de supervivencia de 113,5 meses.

CAPÍTULO VII.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios de inmunohistoquímica en toda paciente diagnosticada con Cáncer de mama que incluyan el marcador de proliferación celular Ki67 ya que este representa un alto valor pronostico en cuanto a la enfermedad teniendo en cuenta que no debe ser tomado como un marcador único sino en contexto con otros factores.

Realizar nuevas investigaciones para nuestra población que permitan predecir el comportamiento de esta enfermedad y así beneficios en cuanto a nuevas terapéuticas instauradas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rebolledo V, Colombo C. (2014). Expresión de KI67, P53, BCL2 en el carcinoma de mama en nuestro medio. Rev Obstet Ginecol Venez;74(1):47-53
2. Aponte R, María Eugenia. (2015). Guía para el cáncer de mama en Venezuela. F U V E I C A M. Caracas, Venezuela
3. De la Vara-Salazar E, Suárez-López L, Ángeles-Llerenas A, et al. (2011). Tendencias de la mortalidad por cáncer de mama en México, 1980-2009. Artículo de revisión. Salud pública de México / vol. 53, no. 5.
4. Panal -Cusatti M, Herrera de la Muela M, Hardisson- Hernaezb D, et al. (2014). Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. Revista de Senología y Patología Mamaria. Elsevier España; 27(4):163-169.
5. Erazo-Moreno X. (2016). Demostración de la importancia en la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica ki67 y p53 en pacientes femeninas con diagnóstico de carcinoma invasor de mama. Trabajo de Investigación. Quito: Ecuador.
6. Ulloa Ochoa P, Ronquillo Torresano S, Sánchez Pincay, K (2020). Sobrevida en pacientes con cáncer de mama según su inmunohistoquímica experiencia del Instituto Oncológico Nacional - Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, Guayaquil, Ecuador. Revista Médica Sinergia; Vol.5 (7)

7. Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2013). Principios de Anatomía y Fisiología. Madrid-España: Panamericana.
8. Society, A. C. (2011). American Cancer Society. Internet: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002284-pdf.pdf>
Acceso: Enero 2021
9. González J., Ugalde C. (2012). La glándula mamaria, embriología, histología, anatomía y una de sus principales patologías, el cáncer de mama. Revista médica de costa rica y centroamerica LXIX; 602: 317-320.
10. Rodríguez- Guerra M, Lacruz J, Márquez M, et al. (2014). Factores Pronósticos y Predictivos en el Cáncer De Mama con sobre-expresión del Her-2/Neu. Rev Venez Oncol;26(3):175-186
11. Chaves Asunción. (2014). Factores Pronósticos Anatomopatológicos del Carcinoma Infiltrante de Mama. Internet: <http://wikisenology.wikispaces.com/C%C3%A1ncer+de+mama.+Factores+pron%C3%B3sticos+anatomopatol%C3%B3gicos>. Acceso: (Diciembre, 2020).
12. BREASTCANCER. BREAST CANCER.ORG. (2013) Internet. <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/her2> Acceso: (Enero 2021).
13. SAMES. (2010). Sociedad Argentina de Medicina del Estrés. Internet: http://www.sames.org.ar/index.php?option=com_content&view=article&id=272%3Aimportancia-de-la-mamografia-&catid=41%3Aarticulos-para-el-publico&Itemid=60 Acceso: (Enero,2021).
14. Álvarez-Hernández C, Brusint, B, Vich P, Díaz-García N, Cuadrado-Rouco C, et al. (2014). Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (IV/V) SEMERGEN; 41(1): 34-47.

15. Galve A, Beatriz. (2017). Valor pronóstico y predictivo del índice de proliferación Ki-67 en el carcinoma infiltrante de mama. Trabajo de Investigación. España: Zaragoza.
16. Atif A, Kashif A, Saadia M, et al. (2019). Índice ki67 en subtipos intrínsecos de cáncer de mama y su asociación con parámetros pronostico. BMC Research Notes. Pakistan.
17. Mayanga-Sausa, S. (2019). Características clínico patológicas del cáncer de mama asociadas a la expresión del marcador celular Ki-67 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2013-2017. Trabajo de Investigación. Lima: Perú.
18. Chieng, Yang Hung López, Luis Lizardo, Alfonsina (2012). Expresión de ki-67 como factor pronostico en las clases moleculares de carcinoma de mama. Revista Venezolana de Oncología. Sociedad Venezolana de Oncología Caracas, Venezuela;vol. 24, núm. 2, abril-junio , pp. 107-124

Anexos

www.bdigital.ula.ve

