

Guayaquil, 23 de Enero del 2017

Sr.

Dr. Guillermo Campuzano Castro Msc
Director de Escuela de Graduados
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Guayaquil
Ciudad.

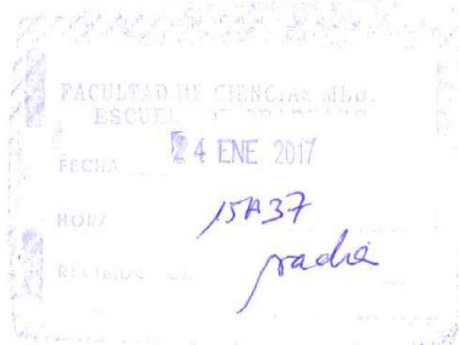
*Carta de
de Hilda
2017/01/23*

De mis consideraciones:

Por medio de la presente certifico haber revisado y analizado el PROYECTO FINAL DE TITULACIÓN presentado por la Md. Hilda Salavarría Vélez como requisito previo para la obtención del Título de Especialista de Anatomía Patológica con el tema: SOBREEXPRESIÓN DEL GEN HER2/NEU POR INMUNOHISTOQUÍMICA E HIBRIDACIÓN IN SITU CON PLATA, EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO. INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL SOLCA. 2015-2016, se han realizado las correcciones pertinentes y puedo dar fe que cumple con los lineamientos metodológicos y de estilos requeridos por la Universidad de Guayaquil para su aprobación.

Dra. Carmen Mosquera Herrera
Dra. Carmen Mosquera Herrera

Revisora Metodológica del proyecto final de titulación
Universidad de Guayaquil





Of. EG-167-ANTEP.

Octubre 5 de 2016

Médico

Hilda Margarita Salavarría Vélez

RESIDENTE ESPECIALIDAD ANATOMÍA PATOLÓGICA

INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL SOLCA

Ciudad

Por medio del presente oficio comunico a usted, que aplicando lo que consta en la Unidad Curricular de Titulación vigente en esta Escuela su Anteproyecto de Investigación con el tema:

“SOBREEXPRESIÓN DEL GEN HER2/NEU POR ESTUDIO DE INMUNOHISTOQUÍMICA HIBRIDACIÓN IN SITU CON PLATA Y SU RELACIÓN CON EL TIPO HISTOLÓGICO EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO. INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL SOLCA ENERO DEL 2015 A DICIEMBRE DEL 2016”.

Ha sido modificado de la siguiente manera:

“SOBREEXPRESIÓN DEL GEN HER2/NEU POR INMUNOHISTOQUÍMICA E HIBRIDACIÓN IN SITU PLATA, EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO. INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL SOLCA 2015-2016”.

Tutor: Dr. Juan Carlos Garcés Santos

Ha sido revisado y aprobado por la Subdirección de Escuela de Graduados el día 28 de septiembre del 2016, por lo tanto puede continuar con la ejecución del Proyecto final de titulación.

Revisor asignado: Dra. Carmen Mosquera Herrera

Atentamente,

Dr. Guillermo Campuzano Castro
DIRECTOR

C. archivo

Revisado/Aprobado	Dr. Guillermo Campuzano C.
Revisado	Nicola G. Llanos V.



UNIDAD CURRICULAR DE TITULACIÓN
FORMULARIO DE REGISTRO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

FECHA: Día: 30 Mes: septiembre Año: 2016

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN
ANATOMIA PATOLOGICA

UNIDAD ASISTENCIAL DOCENTE (UAD)
HOSPITAL SOLCA GUAYAQUIL

Fecha Inicio Programa:
Día: 01 Mes: 12 Año: 2013

Fecha Culminación Programa:
Día: 30 Mes: 11 Año: 2016

DATOS DEL POSGRADISTA			
NOMBRES:	HILDA MARGARITA	APELLIDOS:	SALAVARRIA VELEZ
Cédula No:	0923617666	Dirección:	ORQUIDEAS MZ 58 V 6
E-mail Institucional:	hilda.salavarriv@ug.edu.ec	E-mail personal:	hildasv_7@hotmail.com
Teléfono convencional:	042890106	Teléfono móvil:	0989140208

TRABAJO DE TITULACIÓN
TÍTULO: Sobreexpresión del gen Her2/Neu por inmunohistoquímica e hibridación in situ con plata, en pacientes con cáncer gástrico. Instituto Oncológico Nacional SOLCA 2015-2016

MODALIDAD/OPCIÓN DE TITULACIÓN:
1. TRABAJO DE INVESTIGACION (X) 2. EXAMEN COMPLEXIVO () 3. ARTICULO CIENTIFICO ()

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.	
UNIDAD DE POSGRADO, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO – UG.	
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:	CUARTA LÍNEA: SALUD HUMANA ANIMAL Y DEL AMBIENTE
SUBLÍNEA:	CUARTA SUBLÍNEA: METODOLOGÍAS DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS , BIOLOGICAS, BIOQUIMICAS Y MOLECULARES
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA.	
ÁREA/LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:	AREA 4 NEOPLASIA DIGESTIVA , SUBLINEA NUEVAS TECNOLOGÍAS
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONAL	
SUBLÍNEA	EPIDEMIOLOGIA
	INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PALABRAS CLAVE: gen Her2/Neu, cáncer gástrico; sobreexpresión del gen Her2Neu; estudio de inmunohistoquímica ; hibridación in situ con plata

TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:
Analítico, descriptivo, prospectivo.

TUTOR:	DR JUAN CARLOS GARCÉS SANTOS
REVISOR METODOLÓGICO:	DRA CARMEN MOSQUERA HERRERA
COORDINADOR DEL PROGRAMA:	DR FERNANDO CAMACHO ALVAREZ

No. DE REGISTRO: No. CLASIFICACIÓN:

VALIDACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN. DIRECTOR / COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN.		
F)	F)	F)

**DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION
INSTITUTO ONCOLOGICO NACIONAL**

"Dr. Juan Tanca Marengo"

de la Sociedad de Lucha Contra EL Cáncer del Ecuador, SOLCA
Sede Nacional Guayaquil

*Dr. Juan Tanca Campozaño
Presidente, Consejo Directivo Nacional
Presidente, Consejo Hospitalario
ION-SOLCA, Sede Nacional
(593-4) 2-281-744*

CERTIFICADO

*Dr. Ramón Villacreses
Presidente, Consejo Hospitalario
ION-SOLCA, Sede Nacional
(593-4) 2-281-744*

El suscrito Dr. Guido Panchana Eguez, Jefe del departamento de Docencia e Investigación, del Instituto Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", S.O.L.C.A., certifica:

*Dr. Carlos Marengo Baquerizo
Director Médico ION-SOLCA
(593-4) 2-288-088 Ext. 123 - 124*

Que se aprobó el proyecto final de titulación: "Sobreexpresión del Gen HER2/NEU por Inmunohistoquímica e Hibridación In Situ con Plata, en Pacientes con Cáncer Gástrico. Instituto Oncológico Nacional SOLCA 2015 - 2016", realizado por la Md. Hilda Salavarría Vélez, previo a la obtención del título de Especialista en Anatomía Patológica.

*Dr. Gonzalo Puga Peña
Gerente del Instituto ION-SOLCA
(593-4) 2-288-088 Ext. 137 - 138*

*Dr. Guido Panchana Eguez
Jefe Dpto. Docencia e Investigación
ION-SOLCA Sede Nacional
(593-4) 2-288-088 Ext. 281*

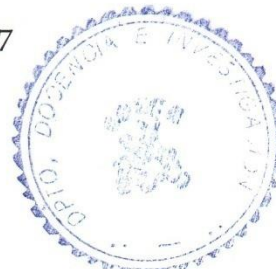
Atentamente

Dr. Guido Panchana Eguez
Jefe Dpto. Docencia e Investigación



Guayaquil, 24 de enero del 2017

c.c.: Archivo



Dirección Ofic:
Av. Pedro Menéndez Gilberth, Cdla. Atarazana
Casilla Postal # 3623
Guayaquil – Ecuador
FAX: (593-4) 287-151

CERTIFICADO

El suscrito, Dr. Jorge Fernando Camacho Álvarez, Coordinador del Postgrado de Anatomía Patológica, certifica:

Haber revisado y analizado el PROYECTO FINAL DE TITULACIÓN presentado por la Md. Hilda Salavarría Vélez como requisito previo para la obtención del Título de Especialista de Anatomía Patológica con el tema: SOBREENPRESIÓN DEL GEN HER2/NEU POR INMUNOHISTOQUÍMICA E HIBRIDACIÓN IN SITU CON PLATA, EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO. INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL SOLCA. 2015-2016, se han realizado las correcciones pertinentes y puedo dar fe que cumple con los lineamientos metodológicos y de estilos requeridos por la Universidad de Guayaquil para su aprobación.

Agradeciendo por la atención prestada.

Atentamente.

Dr. Jorge Fernando Camacho Álvarez
JEFE DE ANATOMIA PATOLÓGICA - SOLCA
ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA
Registrado en el Colegio de M.S.P.
Libro IV Folio 1198 No. 4666

Dr Jorge Fernando Camacho Álvarez

COORDINADOR DEL POSGRADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
ION SOLCA

Guayaquil, 24 de enero del 2017

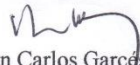
CERTIFICADO

El suscrito, Dr. Juan Carlos Garcés Santos, Tutor de tesis, certifica:

Haber revisado y analizado el PROYECTO FINAL DE TITULACIÓN presentado por la Md. Hilda Salavarría Vélez como requisito previo para la obtención del Título de Especialista de Anatomía Patológica con el tema: SOBREEXPRESIÓN DEL GEN HER2/NEU POR INMUNOHISTOQUÍMICA E HIBRIDACIÓN IN SITU CON PLATA, EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO. INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL SOLCA. 2015-2016, se han realizado las correcciones pertinentes y puedo dar fe que cumple con los lineamientos metodológicos y de estilos requeridos por la Universidad de Guayaquil para su aprobación.

Agradeciendo por la atención prestada.

Atentamente.



Dr. Juan Carlos Garcés Santos

ANATOMO PATÓLOGO

TUTOR DE TESIS

Guayaquil, 24 de enero del 2017



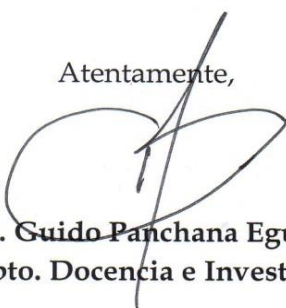
**SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CANCER DEL ECUADOR
MATRIZ GUAYAQUIL**

CERTIFICADO

El suscrito Dr. Guido Panchana Eguez, Jefe del Departamento de Docencia e Investigación de SOLCA, certifica que:

Se ha revisado la base de datos de las historias clínicas para la realización del proyecto de Tesis: "Sobreexpresión del Gen HER2NEU por Inmunohistoquímica e Hibridación In Situ con Plata en Pacientes con Cáncer Gástrico SOLCA 2015"; cuyo autor es la Dra. Hilda Salavarría Vélez, previa la obtención del Título de especialista en Anatomía Patológica; son del Sistema Médico Informático de SOLCA Guayaquil.

Atentamente,


Dr. Guido Panchana Eguez
Jefe Dpto. Docencia e Investigación

Guayaquil, 6 de diciembre del 2016

c.c.: Archivo





**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO COMO
REQUISITO PREVIO PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

TEMA

“SOBREEXPRESIÓN DEL GEN HER2/NEU POR
INMUNOHISTOQUÍMICA E HIBRIDACIÓN IN SITU CON PLATA, EN
PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO. INSTITUTO ONCOLÓGICO
NACIONAL SOLCA 2015-2016”

AUTOR:

MD. HILDA MARGARITA SALAVARRÍA VÉLEZ

TUTOR:

DR. JUAN CARLOS GARCÉS SANTOS

AÑO:

2016

GUAYAQUIL – ECUADOR

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de investigación a mi tío Tito Vélez Llor quien con su lucha contra el cáncer gástrico me enseñó a soñar con días mejores y me incentivo a no rendirme ante las adversidades diarias, por él y por muchos luchadores que nos encontramos a diario para que Dios les de la fuerza y la fe hasta el último de sus días...

Que Dios lo tenga en su Santa Gloria.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios y a La Virgen Santa María, por permitirme llegar hasta aquí, y cumplir este sueño.

A mis padres Ramón y Mariana por regalarme el apoyo diario, mis hermanos Lida y Miguel quienes me han acompañado cada día con sus oraciones.

A mis maestros quienes han sabido formarme en esta etapa de mi vida profesional.

A mis amigos y compañeros de residencia, quienes siempre han tenido una palabra de aliento ante los obstáculos.

A todos aquellos quienes estuvieron presente en mi formación y colaboraron de una u otra manera.

Que Dios les pague el bien recibido.

RESUMEN

El cáncer gástrico es una neoplasia maligna con atipia gradual de las células de la mucosa gástrica con síntomas incipientes en etapas tempranas, lo que influye en la detección tardía cuando existen complicaciones como metástasis del tumor. Es el quinto tumor con mayor incidencia en Ecuador. El gen Her2/neu es un protooncogen localizado en brazo grande del cromosoma 17 (17q21), influye en el crecimiento y división normal de las células, su expresión anormal es evaluada en diferentes neoplasias. En el cáncer gástrico tiene relación con el pronóstico, sobrevida y terapéutica del paciente. El objetivo de este trabajo de investigación es determinar la sobreexpresión del gen Her2/Neu por inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación in situ con plata (SISH), en pacientes con cáncer gástrico; además determinar la incidencia de adenocarcinoma gástrico, establecer una relación entre la expresión del gen y el tipo histológico de adenocarcinoma. Es un estudio descriptivo, analítico, cuantitativo, retrospectivo, longitudinal, no experimental. Los resultados determinaron la incidencia en el año 2015 fue del 4% y en año 2016 del 6%, de los 57 pacientes estudiados por IHQ un 72%, no expresaron el gen Her2/neu; y lo expresaron el 19.2%. El 8% restante fueron equívocos por lo que se realizó SISH y el 20% amplificó el gen; por lo que se concluye justificable el estudio por medio de SISH de todos los casos reportados como equívocos y además no existe una relación entre la expresión del gen y el tipo histológico de adenocarcinoma.

Palabras claves: gen Her2/neu; cáncer gástrico; sobreexpresión; inmunohistoquímica; hibridación in situ con plata.

ABSTRACT

Gastric cancer is a malignant neoplasm with gradual atypia of the cells of the gastric mucosa with incipient symptoms in the early stages, which influences the late detection when there are complications such as tumor metastasis. It is the fifth tumor with the highest incidence in Ecuador. The Her2 / neu gene is a protooncogene located in large arm of chromosome 17 (17q21), influences the normal growth and division of cells, its abnormal expression is evaluated in different neoplasms. In gastric cancer, it is related to the patient's prognosis, survival and therapeutics. The objective of this research is to determine the overexpression of the Her2 / Neu gene by immunohistochemistry (IHC) and silver in situ hybridization (SISH) in patients with gastric cancer; In addition to determining the incidence of gastric adenocarcinoma, to establish a relationship between the expression of the gene and the histological type of adenocarcinoma. It is a descriptive, analytical, quantitative, retrospective, longitudinal, non-experimental study. The results determined the incidence in 2015 was 4% and in 2016 6%, of the 57 patients studied by IHQ 72%, did not express the Her2 / neu gene; and expressed it 19.2%. The remaining 8% were equivocal so that SISH was performed and the 20% amplified the gene; and therefore the SISH study of all the cases reported as equivocal is justified and there is no relationship between gene expression and histological type of adenocarcinoma.

Keywords: Her2 / neu gene; Gastric Cancer; Overexpression; Immunohistochemistry; Silver in situ hybridization.

INDICE

CARATULA

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

Páginas

RESUMEN.....	I
ASBSTRACT.....	II
INDICE GENERAL.....	III
CAPÍTULO 1.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.2.1. Determinación del problema.....	3
1.2.2. Preguntas de investigación	3
1.2.3. Justificación.....	4
1.2.4. Viabilidad.....	4
1.3. FORMULACIÓN DE OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	5
1.3.1. Objetivo generales.....	5
1.3.2. Objetivos específicos.....	5
1.3.3. Hipótesis.....	5
1.3.4. Variable independiente.....	5
1.3.5. Variables dependientes.....	5
1.3.6. Variables intervinientes.....	6

1.3.7 Operacionalización de las variables.....	6
CAPÍTULO 2.....	9
2. MARCO TEÓRICO.....	9
2.1. CANCER GÁSTRICO.....	9
2.1.1. Epidemiología del cáncer gástrico y lesiones precursoras.....	9
2.1.2. Etiología y Fisiopatología.....	9
2.1.3. Factores pronósticos.....	9
2.1.4. Clínica y Métodos diagnósticos.....	10
2.1.5. Clasificación e histopatología de los carcinomas gástricos.....	10
2.1.5.1. Clasificación macroscópica de Borrmann del cáncer gástrico.....	10
2.1.5.2. Clasificación histológica según la organización mundial de la salud.....	11
2.2. DETECCIÓN DEL GEN HER2/NEU POR INMUNOHISTOQUÍMICA E HIBRIDACIÓN IN SITU CON PLATA.....	11
2.2.1. Criterios utilizados para valorar la expresión de HER2.....	12
2.3. TRATAMIENTO.....	15
CAPÍTULO 3.....	16
3. MARCO METODOLÓGICO.....	16
3.1. MATERIALES.....	16
3.1.1. Lugar de la investigación.....	16
3.1.2. Periodo de la investigación.....	16
3.1.3. Recursos utilizados	16
3.1.3.1. Recursos humanos.....	16
3.1.3.2. Recursos físicos.....	16

3.1.4. Universo y muestra.....	16
3.1.4.1. Universo.....	16
3.1.4.2. Muestra.....	16
3.1.5. Criterios de inclusión.....	16
3.1.6. Criterios de exclusión.....	17
3.2. MÉTODOS.....	17
3.2.1. Tipo de investigación.....	17
3.2.2. Diseño de la investigación.....	17
CAPÍTULO 4.....	18
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
4.1. RESULTADOS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	18
Cuadro 1 Incidencia de cáncer gástrico en los años 2015 y 2016.....	18
Gráfico 1 Edad y sexo de los pacientes con adenocarcinoma gástrico.....	18
Cuadro 2 Sobreexpresión del genHer2/neu por inmunohistoquímica e hibridación in situ con plata en pacientes con adenocarcinoma gástrico.....	19
Gráfico 2 Expresión del gen Her2/neu por IHQ y SISH.....	19
Cuadro 3 Tipos histológicos de adenocarcinoma gástrico.....	20
Gráfico 3 Porcentajes de presentación del tipo histológico en pacientes con adenocarcinoma gástrico.....	20
Cuadro 4 Tabla de datos con las frecuencias observadas (fo) entre las dos variables: Expresión del gen Her2/neu y el tipo histológico.....	21
Cuadro 5 Tabla de datos con las frecuencias esperadas (fe) entre las dos variables: Expresión del gen Her2/neu y el tipo histológico.....	21

Cuadro 6 Prueba de chi-cuadrado.....	22
4.2. DISCUSIÓN.....	22
CAPÍTULO 5.....	25
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	25
5.1. Conclusiones.....	25
5.2. Recomendaciones.....	25
CAPÍTULO 6.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	26
ANEXOS.....	29

CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN

En pacientes con cáncer gástrico, se valora la sobreexpresión del gen Her2/neu por inmunohistoquímica e hibridación in situ con plata.

El cáncer gástrico es el quinto tumor con mayor incidencia en Ecuador en el año 2014, siendo dentro de estos el adenocarcinoma el más común.

Los adenocarcinoma gástricos son tumores malignos frecuentes y presentan un alto rango de mortalidad, dada la dificultad en su diagnóstico temprano por requerir exámenes invasivos de altos costos económicos y con sintomatología subjetiva en estadios incipientes.

Los sistemas de diagnóstico precoz no están del todo estandarizados, esto influye en la detección tardía y por ende en la confirmación diagnóstica cuando existen complicaciones como metástasis del tumor.

Los hallazgos endoscópicos y la biopsia subsecuente colaboran de manera eficaz para un diagnóstico y tratamiento oportuno.

El gen Her2/neu es el factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2, ErbB2, Her2/neu) es un receptor asociado a la membrana que dimeriza con los miembros de su familia y trasduce señales extracelulares a RAS -MAP quinasa y PI3 quinasa AKT, la señalización intracelular Her2/neu se sobreexpresa en varios tipos de tumores, incluyendo el de mama y el gastroesofágico.

La sobreexpresión de la proteína se asocia con la amplificación genética de segmentos de cromosoma 17 que van desde menos de 1 megabase hasta varios megabases que pueden formar las duplicaciones en el cromosoma 17. Clínicamente se ha establecido como un biomarcador predictivo para terapias.

Rakhshani N. y colaboradores analizaron la sobreexpresión de Her2/neu en carcinomas gástricos usando tejidos y ellos concluyeron que la evaluación del gen Her2/neu puede ser un marcador potencial para la terapia dirigida de tumores gástricos malignos.

La valoración del gen Her2/neu se debe instaurar como protocolo posterior al diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma gástrico.

La sobreexpresión del gen Her2/neu en todas las muestras histológicas gástricas con diagnóstico de adenocarcinoma intestinal o difuso por medio de técnica de inmunohistoquímica la cual mediante una reacción de antígeno anticuerpo nos permite valorar por microscopía la expresión del mencionado gen, cuando la prueba de inmunohistoquímica (IHQ) no sea concluyente se empleará la prueba de hibridación in situ con plata (SISH).

La inmunohistoquímica (IHQ) es una técnica para identificar moléculas en los preparados histológicos por medio de una reacción antígeno – anticuerpo; la cual tiene gran especificidad, dada la alta afinidad del anticuerpo por la molécula permite identificarla desde cantidades muy ínfimas.

La técnica de inmunohistoquímica (IHQ) es aplicada a tejido histológico fijado e incluido en parafina con excelentes resultados, siempre y cuando la fijación del tejido, proceso e inclusión se realicen de la manera correcta, ya que el empleo de métodos o reactivos inadecuados en el proceso preanalítico produce pérdida de antígenos que restringen la obtención de resultados leales.

La hibridación in situ con plata (SISH) es el método por medio del cual el gen Her2/neu se detecta mediante hibridación con una sonda DNA marcada con Dinitrofenol (DNP) y visualización con plata, seguida de una hibridación con sonda para el centrómero CEN-17, marcada con DNP y visualización con Fast Red.

Los resultados dependen de la sobreexpresión o no del gen Her2/neu en las biopsias gástricas, cuyos hallazgos permiten realizar una correlación clínico-histológica para beneficio directo del paciente.

El propósito de este trabajo investigativo es determinar la presencia del gen Her2/neu por medio de pruebas de inmunohistoquímica e hibridación in situ con plata; en los casos clasificados como adenocarcinoma gástrico, y lograr un diagnóstico definitivo adecuado y estandarizado.

1.2. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

1. 2.1. DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Se le atribuyen 8,2 millones de defunciones ocurridas en todo el mundo (15%) en el 2012, y el cáncer gástrico presenta la cuarta incidencia en mortalidad: 723.000 defunciones.(Organización Mundial de la Salud, 2016)

En Ecuador el Cáncer de útero, mama y estómago son los más comunes en las mujeres entre los 35 y 55 años, según información proporcionada por la Dirección de estadística del Ministerio de Salud Pública y el INEC. Mientras que el cáncer hepático, estómago, próstata y pulmón son de mayor incidencia en los hombres adultos; ubicando al cáncer gástrico dentro de ambos grupos.

El Estado Ecuatoriano lo incluye dentro del Programa de Enfermedades Catastróficas (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2011), amparados por la Constitución del Ecuador en el capítulo tercero artículo 35 donde especifica recibirán atención prioritaria y especializada en los ámbitos público y privado. Y esta dentro de uno de los objetivos del Plan Nacional del Buen Vivir, garantizando la prestación universal y gratuita de los servicios de atención integral de salud.

El problema planteado en esta investigación es la deficiencia en el diagnóstico confirmatorio de cáncer gástrico que incluya la detección del gen Her2/neu que proporciona un diagnóstico eficaz en pacientes con esta patología.

Las causas de este problema provienen de la falta de información de los síntomas del paciente, la escasez de presupuesto en el momento del diagnóstico con pruebas especializadas, repercutiendo así en los hallazgos tardíos de neoplasias en estadios avanzados o en el tratamiento inadecuado ante los resultados de diagnóstico incompletos.

1.2.2. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia del adenocarcinoma gástrico?

¿Cómo se valora la sobreexpresión del gen Her2/neu en biopsias gástricas con diagnóstico histológico de adenocarcinoma?

¿Cuál es la técnica más específica para la detección del gen Her2/neu?

¿Qué relación tiene la sobreexpresión del gen Her2/neu con el tipo histológico del adenocarcinoma gástricos?

1.2.3. JUSTIFICACIÓN

Existe un problema al no tener una técnica adecuada para la detección del gen Her2/neu en los casos diagnosticados como adenocarcinoma gástrico, lo que influye en no obtener un diagnóstico completo y confirmatorio.

El presente trabajo investigativo se plantea implementar el uso de pruebas complementarias de inmunohistoquímica y de hibridación in situ con plata, que son técnicas sensibles y específicas, para localizar el gen Her2/neu en el tejido procesado para diagnóstico histológico e instaurarlo en todas las biopsias diagnosticadas como adenocarcinoma gástrico por el servicio de anatomía patológica.

1.2.4. VIABILIDAD

El proyecto de investigación se realiza en el Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil, con el apoyo del Departamento de Docencia, Departamento de Investigación, Departamento de Estadística, Departamento de Anatomía Patológica, Departamento de Gastroenterología y Departamento de Oncología.

El estudio es viable ya que es de interés de la institución y existen los permisos correspondientes para su investigación y realización. Se dispone acceso a las historias clínicas del sistema informático hospitalario, datos del departamento de estadística, e información referente a las placas y bloques que se encuentran almacenadas en el archivo del departamento de Anatomía Patológica, con el fin de seleccionar los pacientes que han sido diagnosticados con Adenocarcinoma Gástrico.

Se cuenta con la colaboración de Médicos Residentes de Anatomía Patológica, Médicos Patólogos Tratantes, Secretarías y Citohistotecnólogos.

1.3. FORMULACIÓN DE OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.

1.3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobreexpresión del gen Her2/Neu por inmunohistoquímica e hibridación in situ con plata, en pacientes con cáncer gástrico.

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la incidencia de adenocarcinoma gástrico, por medio de las historias clínicas.
- Identificar la sobreexpresión del gen Her2/neu en pacientes diagnosticados con adenocarcinoma gástrico, mediante las pruebas de inmunohistoquímica o hibridación in situ con plata.
- Establecer una relación entre la expresión del gen y el tipo histológico de adenocarcinoma, según los datos recopilados en las historias clínicas.

1.3.3. HIPÓTESIS

La sobreexpresión del gen Her2/neu en cáncer gástrico es independiente al tipo histológico.

1.3.4. VARIABLE INDEPENDIENTE

Cáncer gástrico.

1.3.5. VARIABLES DEPENDIENTES

Determinar por medio de técnicas de inmunohistoquímica e hibridación in situ con plata la sobreexpresión del gen Her2/neu en biopsias con diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico

1.3.6. VARIABLES INTERVINIENTES

Edad de los pacientes que con mayor frecuencia presentan diagnóstico de adenocarcinoma gástrico.

Sexo del grupo de estudio con mayor frecuencia de presentación.

Antecedentes patológicos personales

Antecedentes patológicos hereditarios sistémicos y neoplásicos.

Hábitos del paciente.

Exámenes de laboratorio; marcadores tumorales: CA72.4, CA19.9 y antígeno carcinoembrionario (CAE).

1.3.7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Dimensiones	Indicadores	Instrumento	Escala Valorativa
Variable independiente: Cáncer gástrico	Neoplasia maligna en estómago, caracterizada por atipia gradual de las células de la mucosa gástrica con síntomas	Presencia de células neoplásicas malignas en la mucosa gástrica	Neoplasia maligna de estómago. Ausencia de malignidad.	Microscopio óptico	Borrmann: Tipo I (polipoide) Tipo II (fungante) Tipo III

	incipientes en etapas tempranas.				(ulcerado) Tipo IV (infiltrante)
Variable dependiente: Gen Her2/neu	Protooncogénico localizado en el brazo grande del cromosoma 17 (17q21) que influye en el crecimiento y división celular, su expresión anormal está relacionada con procesos neoplásicos.	Detección de sobreexpresión del gen Her2/neu en tejidos neoplásicos.	Presencia del ADN del gen Her2/neu o las partículas del mismo de manera anormal.	Microscopio óptico.	Negativo: (-) ó (+) Equívoco (++) Positivo (+++)
Variable dependiente: Inmunohistoquímica	Técnica que mide la expresión proteica utilizando anticuerpos	Detección de la presencia de proteínas del gen	Presencia de partículas del gen Her2/neu que se expresan con una reacción	Microscopía óptica	Positiva (tinción café) Negativa

a	tiquetados o marcados que se unen a las proteínas de interés	Her2/neu.	colorimétrica		(tinción azul)
Variable dependiente: Hibridación in situ con plata	Técnica que mide la presencia o ausencia de amplificación génica, que utiliza ADN marcado con una sonda.	Presencia de la señal cromosómica del gen Her2/neu	Conteo de señales cromosómicas.	Microscopía óptica	Amplificado o No amplificado

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1. CANCER GÁSTRICO

El carcinoma de estómago es uno de las neoplasias más comunes en el mundo, y la mayoría son adenocarcinomas. (K.J. Lewin, H. D. Appelman, 2013)

2.1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y LESIONES PRECURSORAS

El adenocarcinoma gástrico presenta una creciente evidencia de predisposición genética e influencia medio ambiental lo cual juega además un papel importante en los pacientes presentando su mayor incidencia en pacientes mayores de 50 años, sin embargo se han reportado casos de pacientes más jóvenes. (Juan Rosai, Ackerman, 2011)

2.1.2. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Ambos tipos histológicos están fuertemente asociados con la infección por *Helicobacter pylori*, pero el mecanismo de carcinogénesis puede diferir. El tipo difuso no está confinado a individuos mayores y pueden ocurrir en adultos de todas las edades. La prevalencia es mayor en hombres que en mujeres con un rango de 6:1. (Mills M. S., 2014)

Existe un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico en las porciones parciales de gastrectomía que ha estado presente por 20 años o más. (Ross AH, Smith MA, Anderson JR, 1982)

Algunos cáncer gástricos de tipo difuso muestran reducida o anormal expresión de E-cadherina, la línea germinal mutada de E-cadherina puede ser detectada en familias con cáncer gástrico hereditario difuso. (Mills M. S., 2014)

2.1.3. FACTORES PRONÓSTICOS

En general el pronóstico de adenocarcinoma gástrico es pobre, con un promedio de solo 10% a 15% con una sobrevivida de 5 años, en los pacientes en los cuales se ha realizado una resección “curativa”. Factores pronósticos adversos incluyen: pacientes mayores de 70 años, localización del tumor (proximal es peor que el distal), invasión linfovascular.

2.1.4. CLÍNICA Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de cáncer gástrico presenta síntomas incipientes en estadios precoces como: inapetencia, pérdida de peso, dispepsia, náuseas y vómitos; lo que dificulta el diagnóstico en etapas tempranas.

Clínicamente existen biomarcadores útiles que están disponibles para este tipo de cáncer, en suero sanguíneo la medición de marcadores tumorales como antígeno carcinoembrionario sérico por encima de 10ng/ml y CA 19-9 más de 37 g/ml. Además existe la potencial aplicabilidad de un biomarcador basado en firmas de proteoma sérico por espectrometría MALDI-TOF en el diagnóstico de cáncer gástrico.

La endoscopia gastrointestinal invasiva sigue siendo la única opción fiable en el momento del diagnóstico definitivo por medio del estudio anatomopatológico. Existe gran variedad en la clasificación macroscópica de los tumores gástricos que van desde tumores exofíticos a tumores que crecen dentro de la pared gástrica, hay ulcerados y tumores que invaden la profundidad de la pared gástrica. (Juan Rosai, Ackerman, 2011).

2.1.5. CLASIFICACIÓN E HISTOPATOLOGÍA DE LOS CARCINOMAS GÁSTRICOS

2.1.5.1 Clasificación macroscópica de Borrmann del carcinoma gástrico: (Juan Rosai, Ackerman, 2011)

- Tipo I (polipoide)
- Tipo II (fungante)
- Tipo III (ulcerado)
- Tipo IV (infiltrante)

Según la clasificación histológica de Lauren aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los adenocarcinomas gástricos se dividen en: intestinal (53%), difuso (33%) y los que no entran en esta clasificación son denominados como mixtos o clasificables. (Juan Rosai, Ackerman, 2011)

Además deberíamos considerar los patrones de crecimiento de los adenocarcinomas gástricos: papilar, tubular, mucinoso (50%), células en anillo de sello, adenoescamoso,

escamoso, células escamosas, indiferenciado y otros. Los adenocarcinomas se gradan en: bien diferenciado (más de 95% compuesto por glándulas); moderadamente diferenciado (50%-95% compuesta por glándulas); y pobremente diferenciado (49% o menos compuesto por glándulas). (Mills M. S., 2014)

2.1.5.2 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA SEGÚN LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LAS SALUD (OMS 2000)(Juan Rosai, Ackerman, 2011)

- Adenocarcinoma: intestinal y difuso
- Adenocarcinoma papilar
- Adenocarcinoma tubular
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma con células en anillo de sello
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma con células escamosas
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma indiferenciado

2.2. DETECCIÓN DEL GEN HER2/NEU POR INMUNOHISTOQUÍMICA E HIBRIDACIÓN IN SITU CON PLATA

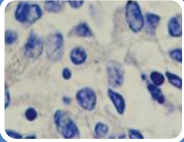
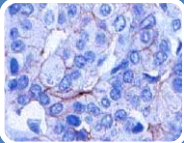
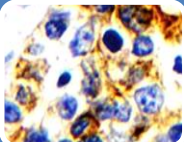
La evaluación del Her2/neu se basa en los siguientes parámetros tomados de los protocolos para la exanimación de especímenes para pacientes con carcinoma de estómago del Colegio Americano de Patólogos (CAP)(Patólogos, 2015).

Her2/neu se evalúa mediante pruebas especializadas en biopsias o especímenes de resección quirúrgica; además se valora este gen ampliamente en cáncer de mama y últimamente en osteosarcomas infantiles, influyendo directamente con la decisión terapéutica y pronóstico de supervivencia del paciente.

La inmunohistoquímica valora la expresión de proteína membranosa de las células cancerosas. Tanto la intensidad y el porcentaje de células neoplásicas que son

inmunorreactivas se evalúa mediante puntuaciones que van de 0 a 3+ de la siguiente manera:

2.2.1. Criterios utilizados para valorar la expresión de HER2 mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) en cáncer gástrico y adenocarcinoma de la unión esofagogástrica (Bartley, 2014)

	PUNTUACIÓN 0 • No reactivo <10% • Negativo por IHQ
	PUNTUACIÓN 1+ • Reactividad leve o $\geq 10\%$ • Negativo por IHQ
	PUNTUACIÓN 2+ • Reactividad de leve a moderada $\geq 10\%$ • Equívoca por IHQ
	PUNTUACIÓN 3+ • Reactividad fuerte $\geq 10\%$ • Positivo por IHQ

Elaborado

por

Md Hilda Salavarría Vélez.

En los casos reportados con 2++ interpretándolos como equívocos por IHQ se utiliza la hibridación in situ con plata (SISH) el cual identifica la presencia o ausencia de la amplificación de genes.

Algunos ensayos utilizan una sola sonda de Her2/neu para determinar el número de copias Her2/neu genes presentes, pero la mayoría de los ensayos incluyen una sonda de cromosoma enumeración (CEP17) para determinar la relación de las señales de Her2/neu para copias del cromosoma 17.

La hibridación in situ se ha utilizado para verificar los casos de IHQ-equívoca. Her2/neu-positivo en cáncer gástrico se ha definido como IHQ 3+ o ISH positivo en los EE.UU. y Japón, e IHQ 3+ o 2+ con positividad ISH de Europa.

En los EE.UU., la FDA ha aprobado trastuzumab en combinación con quimioterapia para el cáncer gástrico metastásico utilizando los criterios de elegibilidad del ensayo toga, limitado a los pacientes con una puntuación de IHQ 3+ o 2+ y positividad ISH. Ningún beneficio de supervivencia significativo se observó en los pacientes que estaban IHQ 0 ó 1+ y positivo.

La expresión de la proteína Her2/neu es más heterogénea en los cánceres gástricos que en los cáncer de mama. La integridad de la tinción de membrana requerida para la positividad en cáncer de mama es poco frecuente; en los adenocarcinomas gástricos a menudo exhiben un patrón de tinción basolateral.

La detección de Her2/neu amplificación de genes por SISH es similar a la del cáncer de mama, según la Sociedad Americana de Oncología Clínica / College of American Pathologists (ASCO / PAC) 2013 directrices, en la que Her2/neu amplificado se define como Her2/neu: relación de CEP17 ≥ 2.11 Hoffman et al desarrollado un sistema de puntuación de cuatro niveles para IHQ para el cáncer gástrico mediante el corte de área de evaluación de las células tumorales se teñían al menos el 10% de muestras de resección y un pequeño grupo de células (células neoplásicas ≥ 5) para las biopsias.

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan que la evaluación de la condición de Her2/neu se deba realizar en primer lugar mediante inmunohistoquímica.

Una puntuación de 0 o 1+ se considera que es negativo para la expresión de Her2/neu.

Una puntuación de 2 + se considera equívoca y debe ser confirmada con las técnicas de hibridación in situ. El panel de la NCCN recomienda SISH sólo para los casos con IHQ 2+, aunque algunas instituciones realizan rutinariamente tanto IHQ y SISH en todos los casos. Las directrices recomiendan trastuzumab con quimioterapia sólo para los pacientes con IHQ 3+ y 2+ IHQ con evidencia de Her2/neu amplificado por ISH (Her2/neu: relación CEP17 ≥ 2). El trastuzumab no se recomienda si la puntuación de IHQ es 0 ó 1 +.

La sobreexpresión de la proteína Her2/Neu se asocia con la amplificación genética de segmentos de cromosoma 17 que van desde menos de una megabase hasta varios megabases que pueden formar las duplicaciones en el cromosoma 17 o cromosomas 6.

Clínicamente, se ha establecido como un biomarcador predictivo de Her2/neu en las terapias. (Oana M. et al, 2012)

De acuerdo con los resultados del estudio realizado por Emre y colaboradores (Emre H. et al, 2013) las tasas de Her2/neu sobreexpresado (15,6 %) en el cáncer gástrico, la investigación de la sobreexpresión de Her2/neu como un biomarcador importante en el tratamiento monoclonal - anticuerpo humanizado en pacientes con cáncer gástrico se consideró apropiado.

Acorde con el nivel de expresión de Her2/neu, se observó efecto de los agentes contra el cáncer de manera diferente en combinación de trastuzumab con agentes quimioterapéuticos. Esto sugiere que el nivel de Her2/neu puede ser estándar de selección de combinación de fármacos aplicado en combinación de trastuzumab con agentes quimioterapéuticos en el cáncer gástrico. (Cui H et al, 2014)

Las guías publicadas por Sociedad Americana Clínico-Oncológica (ASCO) y el Colegio Americano de Patólogos (CAP), requiere el registro de especificaciones preanalíticas y analíticas que pueden afectar los resultados del examen. En las variables se incluyen:

- Tiempo de isquemia fría (tiempo que transcurre desde que el tejido es resecado y el inicio de la fijación) y el tiempo de fijación.
- Tipo de fijación (formol buferado al 10%)
- Proceso del tejido que podría alterar potencialmente la inmunoreactividad (descalcificación u otros).
- Estado del control de la prueba de inmunohistoquímica:
 - Interno.
 - Externo.
- Idoneidad de la muestra para evaluación.
- Clon de anticuerpo primario. (College of American Pathologists (CAP)., 2013)

2.3. TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer gástrico es quirúrgico realizándose una gastrectomía subtotal, radical subtotal o total, dependiendo de la extensión del tumor y el estado de la mucosa sana.

Es frecuentemente acompañada por una esplenectomía pero no existe evidencia que este procedimiento mejore la sobrevida, resección de ganglios linfáticos regionales.

La tasa de mortalidad es baja en pacientes después de la gastrectomía total, pero la morbilidad es alta. Este tipo de operación es más frecuente en carcinomas localizados en cardias o en curvatura menor. Por lo que los otros tipos de resecciones son más utilizadas por presentar menor tasa de morbilidad y escasa recurrencia del tumor subsecuente.

El carcinoma gástrico tiene poca respuesta a la radioterapia y es también relativamente insensible a la quimioterapia.

Recientemente, Her2/neu ha sido validado como un objetivo molecular para esta enfermedad. (Shah MA, 2015)

CAPÍTULO 3

MARCO METODOLÓGICO

3.1. MATERIALES

3.1.1. LUGAR DE LA INVESTIGACION

Hospital Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil, servicio de Anatomía Patológica.

3.1.2. PERIODO DE LA INVESTIGACION

Enero del 2015 a diciembre del 2016.

3.1.3. RECURSOS UTILIZADOS

3.1.3.1. Recursos humanos

3.1.3.2. Recursos físicos

- Archivos escritos del departamento de anatomía patológica
- Maquina de ventana BenchMark XT para la realización del estudio de inmunohistoquímica e hibridación in situ con plata.

3.1.4. UNIVERSO Y MUESTRA DE ESTUDIO:

3.1.4.1. Universo: 358 pacientes diagnosticados con adenocarcinoma en muestras procedentes de estómago del año 2015 y 2016.

3.1.4.2. Muestra: 57 pacientes diagnosticados con adenocarcinoma en muestras procedentes de estómago, considerados aptos (sin defectos en el procesamiento preanalítico o escasos) para la realización de pruebas de inmunohistoquímica e hibridación in situ con plata.

3.1.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnostico histopatológico de carcinoma gástrico.

3.1.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con patologías gástricas benignas.
- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica del sistema INTRANET SOLCA
- Ausencia de bloques o placas de estudio dentro de los archivos del departamento de anatomía patológica del Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil.
- Defectos preanalíticos del material histopatológico que impidan realizar las pruebas de inmunohistoquímica e hibridación in situ.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación se trata de un estudio descriptivo, analítico, cuantitativo.

3.2.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Es un estudio longitudinal, retrospectivo, obsevacional, no experimental.

CAPITULO 4

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS E INTEPRETACIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio se evaluaron 57 pacientes de un total de 358 con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico que han sido diagnosticados en el departamento de anatomía patológica de Hospital Instituto Nacional Oncológico SOLCA, del 2015 al 2016.

Cuadro 1. – Incidencia de cáncer gástrico en los años 2015-2016. - Porcentaje %

INCIDENCIA	2015	2016
Cáncer gástrico	162	196
Total casos nuevos	3801	3405
Porcentaje con respecto a Total de casos nuevos	4%	6%

Los datos fueron obtenidos del Portal Web del Registro de Tumores de Guayaquil

Estableciendo así en la tabla 1; la incidencia del cáncer gástrico en el año 2015 fue del 4% respecto al total de casos nuevos y en el 2016 fue del 6%. Observándose así un incremento anual de la incidencia en los casos diagnosticados en SOLCA Guayaquil.

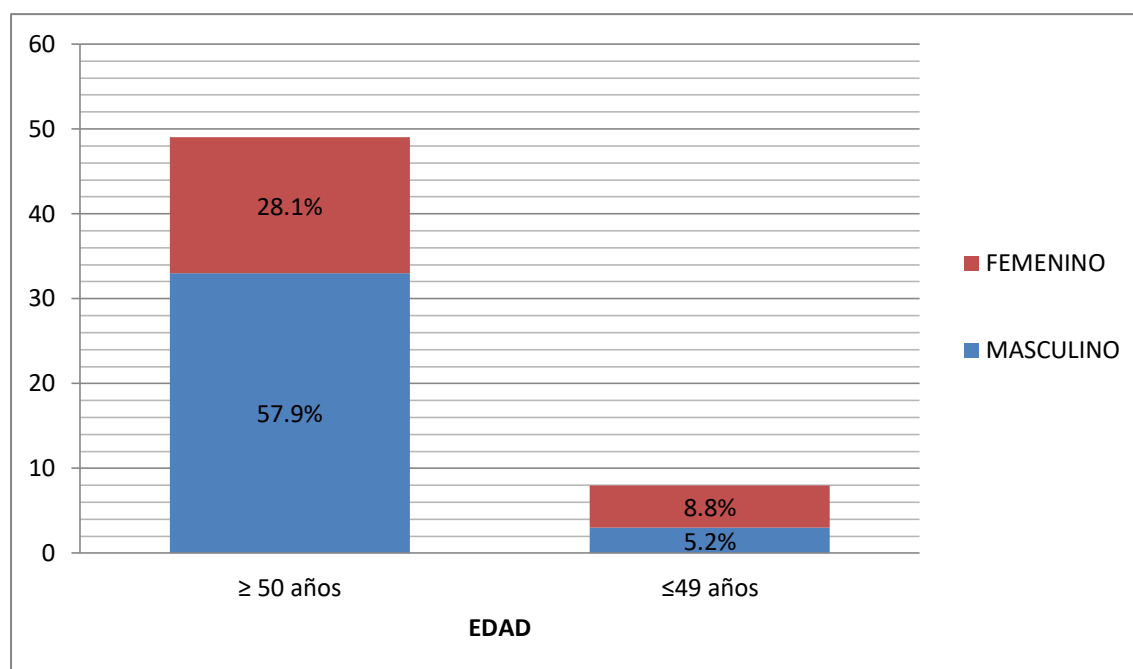


Gráfico N 1 Edad y sexo de los pacientes con adenocarcinoma gástrico. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas del Hospital ION SOLCA.

En el gráfico 1 podemos observar que la edad promedio de las pacientes con adenocarcinoma gástrico se encuentra en un porcentaje más alto en aquellos que son ≥ 50 años encontrándose 49 pacientes lo que equivale ($n=57$) a un 86%, de la población analizada y tan solo 8 pacientes siendo un 14.1% le corresponde a pacientes ≤ 49 años. Con respecto al sexo de los pacientes predominó el sexo masculino con 36 casos ($n=57$) siendo un 63.2% y el sexo femenino con 21 casos ocupó el 36.8%. Siendo así el mayor porcentaje radica en la población masculina mayores o igual a 50 años con un 57.9%.

Cuadro 2. – Sobreexpresión del Gen Her2/neu por inmunohistoquímica e hibridación in situ con plata en pacientes con adenocarcinoma gástrico - Porcentaje %

N=57	Negativo y (+)	(++)		(+++)
Número de casos	41	5		11
Porcentaje	72%	8.8%		19.2%
SISH		NO AMPLIFICADO 4	AMPLIFICADO 1	

Fuente: Historias clínicas de los pacientes del Hospital ION SOLCA

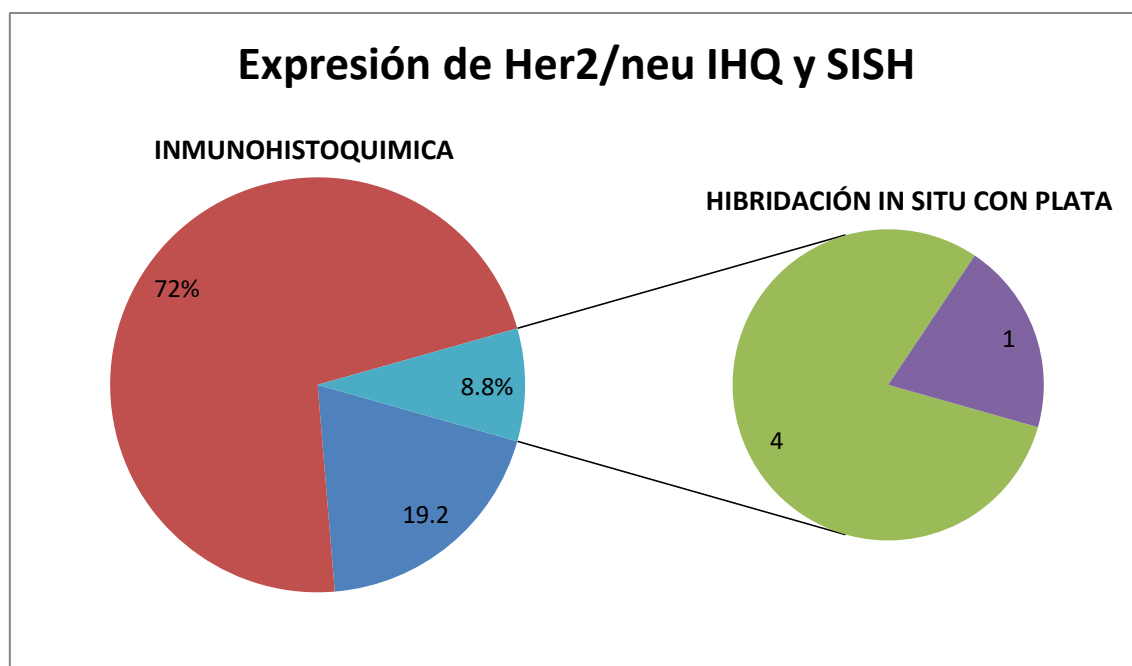


Gráfico N 2 Sobreexpresión del Gen Her2/neu por inmunohistoquímica e hibridación in situ con plata, en pacientes con adenocarcinoma gástrico. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas del Hospital ION SOLCA

En cuadro 2 y el gráfico 2 se observa que de los 57 pacientes estudiados con adenocarcinoma gástrico; 41 de ellos no expresaron el gen Her2/neu por inmunohistoquímica (IHQ) reportándose como negativos incluyendo en este grupo los reportados como positivo (+) por que estos equivalen a negativo, también siendo así el porcentaje mayor 72%, 11 de ellos sobreexpresaron el gen Her2neu (+++) con IHQ corresponden al 19.2%; y 5 pacientes resultaron equívocos o (++) con IHQ siendo un 8.8% necesitando así la confirmación diagnóstica por medio de la técnica de hibridación in situ con plata, uno de ellos sobreexpresó el Gen Her2/neu y los otros 4 resultaron negativos. Es decir amplificó el 1.7% de los pacientes estudiados (n=57); y el 11.4% de los casos equívocos (++) fueron esclarecidos y resultaron amplificados después de la prueba de SISH.

Cuadro 3. – Tipos histológicos en adenocarcinoma gástrico - Porcentaje %

N=57	Intestinal	Difuso	Mixto
Número de casos	33	18	6
Porcentajes	58%	31.5%	10.5%

Fuente: Historias clínicas de los pacientes del Hospital ION SOLCA

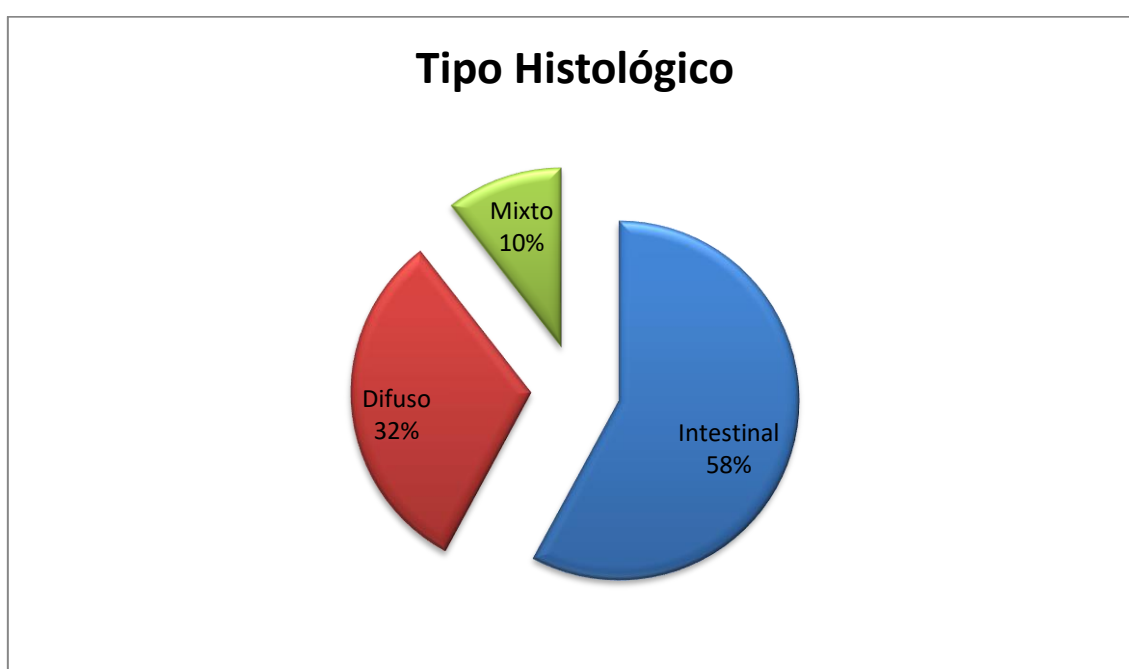


Gráfico N 3 Porcentaje de presentación del tipo histológico en pacientes con adenocarcinoma gástrico. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas del Hospital ION SO LCA

En cuadro 3 y gráfico 3; se observa que el 58% de los pacientes correspondían al tipo histológico Intestinal siendo este el de mayor porcentaje; el 31.5% del tipo histológico Difuso y Mixto es decir patrón Intestinal y Difuso en un 10.5%.

Cuadro 4 Tabla de datos con las frecuencias observadas (fo) entre las dos variables: Expresión del gen Her2/neu y el tipo histológico.

TIPO HISTOLOGICO	AMPLIFICADO	NO AMPLIFICADO	Frecuencias marginales
INTESTINAL	5	28	33
DIFUSO	5	13	18
MIXTO	2	4	6
Frecuencias marginales	12	45	57

Fuente: Historias clínicas de los pacientes del Hospital ION SOLCA

En base a este cuadro de datos aplicamos la H_0 : Las variables son independientes y H_a : La variables están relacionadas. Se calculo las frecuencias totales marginales de las filas y las columnas.

Cuadro 5 Tabla de datos con las frecuencias esperadas (fe) entre las dos variables: Expresión del gen Her2/neu y el tipo histológico.

TIPO HISTOLOGICO 3x2 I.J.	AMPLIFICADO	NO AMPLIFICADO
INTESTINAL	6.95	26.05
DIFUSO	3.79	14.21
MIXTO	1.26	4.73

Tabla de frecuencias esperadas (fe) según la fórmula: $fe_{i,j} = (\text{total de la fila } i) (\text{total de la columna } j) / \text{total global}$

Se utilizo la siguiente la siguiente fórmula para calcular el chi-cuadrado:

$$X^2 = \sum_{i,j} \frac{(fo_{i,j} - fe_{i,j})^2}{fe_{i,j}} = 1.73$$

Según la intersección en la tabla de chi-cuadrado el valor teórico, con un margen de error de 0.05 (5%); y grados de libertad (GL) calculados así: $GL = (I - 1) * (J - 1) = 2$; fue:

$$X^2_{0.05 * 2} = 5.9915$$

Por lo tanto el valor experimental fue menor al valor teórico; concluyendo que la amplificación del gen Her2/neu no depende del tipo histológico.

Cuadro 6.- Prueba de chi-cuadrado

	Valor	GL
Chi-cuadrado de Pearson	1.73	2
Nº de casos valorados	57	

P valor = 0.05.

4.2. DISCUSIÓN

Este estudio, se diseñó con el objetivo de identificar la sobreexpresión del gen Her2neu por inmunohistoquímica e hibridación in situ con plata en los casos equívocos o (++). Se logro recolectar 57 muestras histopatológicas consideradas aptas para el estudio pertinente en todos los casos que se presenten en los años 2015 y 2016 con adenocarcinoma gástrico.

La incidencia en Ecuador anual de adenocarcinoma gástrico fue del 4 y 6% en el año 2015 y 2016 respectivamente; encontrándose que en países desarrollados como Canadá fue del 2.88%, en Italia del 10%, en China dada la mayor población fue del 12.7% en comparación con Chile que es un país en vías de desarrollo como el nuestro que fue del 8%, lo que se atribuye quizás a la menor población de nuestro país en relación países antes mencionados.

Con respecto a la sobreexpresión del gen Her2/neu la cual estuvo en este estudio en el 21% de los casos estudiados incluyendo los analizados por medio de la hibridación in situ con plata (SISH); y el 79% de esta serie estudiada fue negativa; con estos datos podemos asegurar que el 11.4% de los casos equívocos (8.8%) amplificaron el gen Her2/neu por medio de la prueba SISH, en relación con Chile en el año 2013; Iván Roa y colaboradores, en los Hospitales de Puerto Montt, Hospital Padre Hurtado, Hospital Militar y Clínica Alemana de Santiago y Temuco donde se identificó el gen Her2/neu en 109 pacientes con adenocarcinomas gástricos primarios en estadios avanzados con presencia de metástasis ganglionares; ellos encontraron la tinción inmunohistoquímica mostró positividad intensa (+++) en 10,9% y fue negativa en 54% de los casos; los restantes 39 casos fueron equívocos o tinción (++). La hibridación in situ se realizó en 50 casos correspondientes a 39 casos con intensidad inmunohistoquímica (++) y a los 11 casos (+++). Los 11 casos (++) fueron positivos en la hibridación y dos casos con tinción (+++). Es decir, en 2 de 39 casos (++) (5,7%), se logró demostrar amplificación de aquellos casos considerados como equívocos siendo el restante 94,3% negativos. que presentó positividad para Her2/neu en el 16.6% y negatividad en el 83.4%, teniendo gran similitud a los hallazgos obtenidos de esta serie estudiada considerando la mayor muestra del estudio chileno. En otro estudio realizado en China en el año 2014 en el Hospital de la Universidad de Qingdao, donde cabe recalcar tienen la incidencia mundial más alta de cáncer gástrico de 12.7% ; Fan D y colaboradores estudiaron la concordancia de la hibridación in situ con plata dual (SISHD) y la inmunohistoquímica (IHQ) en la detección y evaluación del gen Her2/neu en carcinomas gástricos; entre los 230 casos de carcinoma gástrico estudiados por SISHD: 43 fueron positivos y 187 negativos; y los estudiados por IHQ: 31 fueron positivos y 199 fueron negativos. En general la concordancia de Her2/neu entre ambas pruebas fue del 93.5%.

Según este estudio por medio de la fórmula del chi-cuadrado (p valor=0.05) se determinó que no existe relación entre el tipo histológico y la amplificación del gen Her2/neu en los 57 pacientes estudiados; en el año 2014 Christina Kim y colaboradores realizaron un estudio en Canadá en el Instituto de Cancer Cross analizaron los biomarcadores pronósticos y predictivos en el manejo del cáncer gástrico avanzado incluyendo el estudio del Her2/neu concluyendo que la sobreexpresión de Her2/neu o la amplificación génica es variable en cáncer gástrico y oscila entre ~10% y 30%, dependiendo de la localización y subtipo del tumor. La amplificación de Her2/neu es

más común en el tipo intestinal y en los tumores localizados en unión gastroesofágica, el porcentaje de Her2/neu fue positivo en los tumores de la unión gastroesofágica (33,2%) comparado con los tumores gástricos (20,9%) y en el subtipo intestinal (32,4%) comparado con el tipo difuso / mixto (6,1%) .

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

1. Se determina que de un total de 358 pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico fueron aptos para estudio inmunohistoquímico (IHQ) 57 de ellos; sobreexpresando el gen Her2/neu un 19.2% del grupo estudiado y un 8.8% fue necesario el uso de la técnica hibridación in situ con plata (SISH), esclareciendo el resultado dado que el 11.4% de los casos en total si sobreexpresaban el gen Her2/neu utilizando la técnica SISH.
2. Se establece que la incidencia de adenocarcinoma gástrico anual en el Hospital Instituto Oncológico Nacional Solca en los años 2015 y 2016 fueron del 4%, y 6% respectivamente, y que el grupo que se vio más afectado fue el sexo masculino de ≥ 50 años con un 57.9% de la población estudiada.
3. Se identificó que si existe sobreexpresión del gen Her2/neu en pacientes diagnosticados con adenocarcinoma gástrico en un 21% de los casos estudiados, por medio de técnicas de IHQ o SISH.
4. Se establece evaluándose las variables cualitativas que no existe una relación entre la expresión del gen y el tipo histológico de adenocarcinoma.

5.2. RECOMENDACIONES

Por los resultados obtenidos recomiendo que los pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, difuso o mixto, se les realice por medio de inmunohistoquímica la detección del gen Her2/neu sistemáticamente, siendo esta una prueba sensible, específica, fidedigna y de menor costo; y sólo en caso de que los resultados se expresen como (++) o equivoco se haga la confirmación diagnóstica por medio de hibridación in situ con plata.

Adicional se recomienda seguir el “PROTOCOLO DE PROCESOS PARA LA CORRECTA EVALUACIÓN DE HER2/NEU EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA GÁSTRICO” (Anexos)

CAPÍTULO 6

BIBLIOGRAFÍA

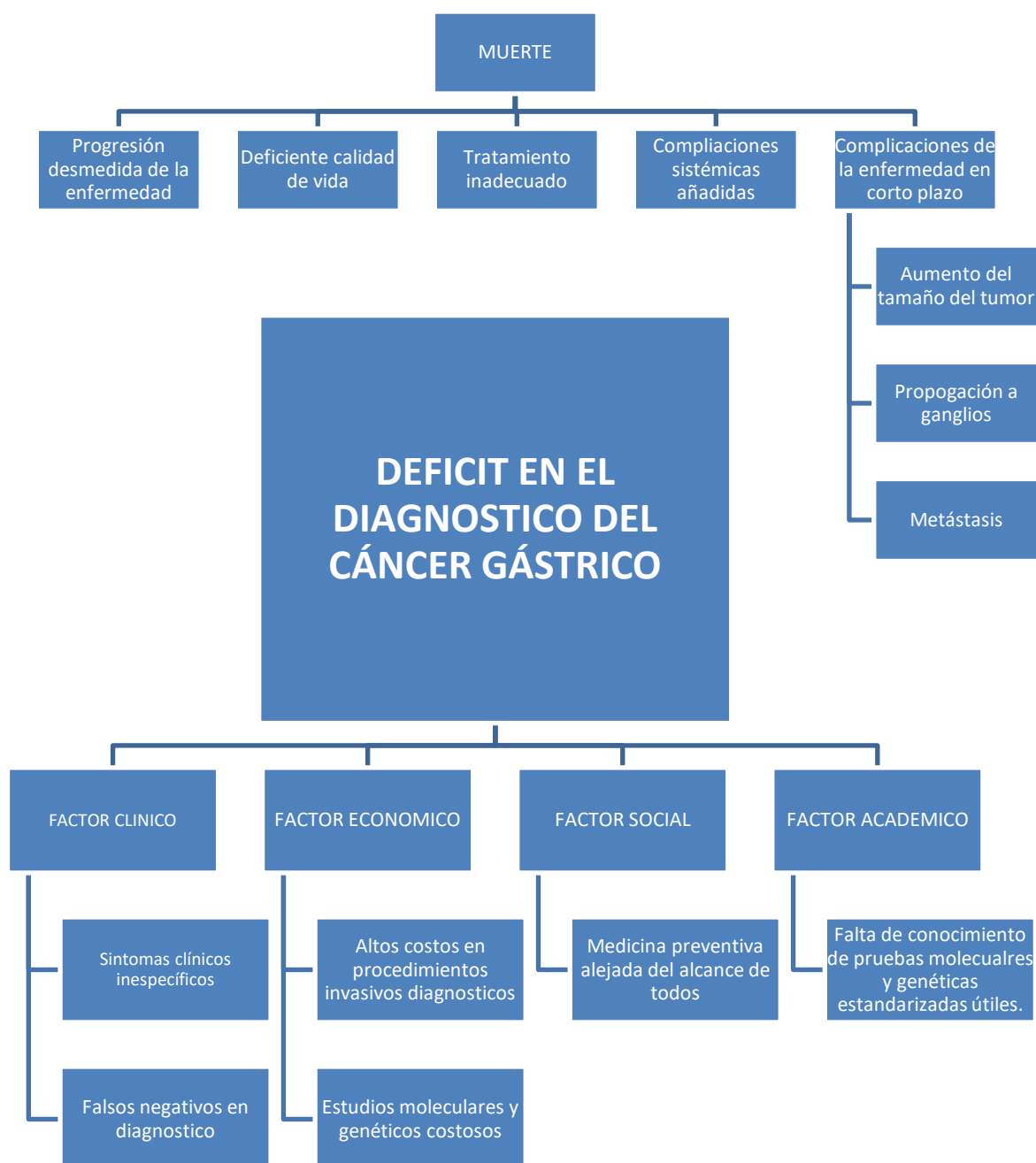
- Ackerman's, R. a. (2011). *Surgical Pathology* . ELSEVIER.
- Bartley, A. N. (Junio de 2014). *Template for Reporting Results of HER2 (ERBB2) Biomarker Testing of Specimens From Patients With Adenocarcinoma of the Stomach or Esophagogastric Junction*. Recuperado el 12 de Agosto de 2016, de College of American Pathologists: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-gastric-HER2biomarker14.pdf>
- Cancer Standing Manual. (2012). *American Joint Committe on Cancer AJCC* .
- College of American Pathologists (CAP). (2013). *Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens*.
- Cotran, R. y. (2015). *Patologia estructural y funcional*. Elsevier.
- Cui H et al. (2014). Correlation between HER-2/neu(erbB-2) expression level and therapeutic effect of combination treatment with HERCEPTIN and chemotherapeutic agents in gastric cancer cell lines. *Cancer cell international* , 1475-2867.
- Cusati, M. P. (2014). Correlacion entre la expresion de Ki 67 con factores clasicos pronosticos y predictivos en el cancer de mama precoz. *Elsevier* .
- Dewan K, M. R. (2015). Analysis of epithelial-cadherin and human epidermal growth factor receptor 2/ expression in gastric carcinoma using immunohistochemistry. *Indian Association of Pathologists & Microbiologists* , 58(2):154-7. doi: 10.4103/0377-4929.155303.
- Emre H. et al. (2013). Investigation of ErbB-2 overexpression on patients with gastric cancer in Eastern Anatolia of Turkey. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* , 211-7.
- F., B. (2002). El anticuerpo monoclonal ki-67 como elemento de valor diagnóstico y pronóstico en neoplasias mamarias caninas. *scielo* .
- Fletcher, C. D. (2016). *Diagnostico Histopatologico de Tumores*. Amolca.
- Gattuso. (2015). *Differential Diangnosis in surgical pathology*. Elsevier.

- Grabsch H, S. S. (2010). HER2 expression in gastric cancer: rare, heterogeneous and of no prognostic value – conclusions from 924 cases of two value independent series. *Cellular Oncology* , 57-65.
- JT., J. (2010). Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. *Oncology* , 26-33.
- Juan Rosai, Ackerman. (2011). *Surgical Pathology*. Endiburg London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney Toronto: Mosby Elsevier.
- K.J. Lewin, H. D. Appelman. (2006). *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of de Esophagus and Stomach*. Washington, D.C.: Armws forces inatitute of pathology.
- Levison, D. A. (2009). *Patologia de Muir*.Mc Graw Hill.
- Md, S. E. (2009). *stemberg´s diafnostic surgical pathology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Mills, S. E. (2015). *Histology for Pathologists*.Wolters kluver.
- *Ministerio de Salud Pública del Ecuador*. (11 de Octubre de 2011). Recuperado el 19 de Septiembre de 2016, de Ministerio de Salud Pública del Ecuador: http://instituciones.msp.gob.ec/misalud/index.php?option=com_content&view=article&id=259:el-cancer-de-estomago-afecta-a-mas-hombres-que-mujeres-en-el-ecuador&catid=52:edusalud&Itemid=244
- Oana M. Radu MD, T. F. (01 de 04 de 2012). *American Journal of Clinical Pathology*. Recuperado el 03 de 09 de 2016, de HER2 Amplification in Gastroesophageal AdenocarcinomaCorrelation of Two Antibodies Using Gastric Cancer Scoring Criteria, H Score, and Digital Image Analysis With Fluorescence In Situ Hybridization: <http://ajcp.oxfordjournals.org/content/137/4/583>
- *Organización Mundial de la Salud*. (2016). Recuperado el 03 de 09 de 2016, de Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- Patólogos, C. A. (2015). *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach*.
- *Portal Web del Registro de Tumores de Guayaquil*. (s.f.). Recuperado el 09 de Agosto de 2016, de Portal Web del Registro de Tumores de Guayaquil: <http://estadisticas.med.ec/webpages/index.jsp>
- R., S. (2012). *WHO clasiffication tumor of breast*. WHO/IARC.

- Rakhshani N1, K. E. (2014). Evaluation of HER-2/neu overexpression in gastric carcinoma using a tissue microarray. *Asian Pacific journal of cancer prevention* , 15(18):7597-602.
- Ross AH, Smith MA, Anderson JR. (1982). Late mortality after surgery for peptic ulcer. *New England Journal Medical* , 519-522.
- Rubin, R. (2012). *Fundamentos clinicopatológicos en medicina*. Lippincott William/Wilkins.
- Shah MA, K. D. (2010). Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* , 437–447.
- Silverberg, S. G. (2015). *surgical pathology and citopathology*. elsevier.
- Stacey E. Mills M.D. (2004). *Sternberg's diagnostic surgical pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams y Wilkins.

ANEXOS:

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: ARBOL DEL PROBLEMA CÁNCER GÁSTRICO.



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:**FICHA RECOLECTORA DE DATOS**

**Universidad de Guayaquil-Facultad de Ciencias Médicas-Escuela de Graduados
SOBREEXPRESIÓN DEL GEN HER2/NEU POR INMUNOHISTOQUÍMICA E
HIBRIDACIÓN IN SITU CON PLATA, EN PACIENTES CON CÁNCER
GÁSTRICO.INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL SOLCA 2015-2016.**

HISTORIA CLÍNICA:		NÚMERO DE PACIENTE:			
NOMBRE:					
EDAD:		AÑOS		FECHA DE NACIMIENTO	
RESIDENCIA:	PROVINCIA		CIUDAD		
ESTADO CIVIL - SOLTERO:		CASADO:	UNION LIBRE:	VIUDO:	SE DESCONOCE:
SEXO:	RAZA:				
OCUPACIÓN:		TIPO DE PACIENTE:			
ANTECEDENTES PATOLOGICOS PERSONALES					
CAUSA SISTÉMICA (enfermedad):					
HISTORIA FAMILIAR DE CÁNCER:					
HABITOS		ALCOHOL – SI: NO: SE DESCONOCE:			
CIGARRO – SI: NO: SE DESCONOCE:		DROGAS – SI: NO: SE DESCONOCE:			
ANTECEDENTES PATOLOGICOS QUIRURGICOS					
EXAMEN LABORATORIO DEL MOMENTO					
CA 72.4	CA19.9	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO		VIH	
VALORACIÓN DEL HER 2 NEU					

RESULTADO DE INMUNOHISTOQUIMICA	RESULTADO DE SISH:	
INFORME HISTOPATOLOGICO DIAGNOSTICO:	TIPO DE MUESTRA	
	PROTOCOLO Y AÑO	
<u>LOCALIZACIÓN DEL TUMOR:</u>	TIPO BORMAN	GANGLIOS METS

HISTORIAS CLINICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

20145369
20146497
20062187
20151888
20152634
20153891
20154901
20155392
20154912
20156168
20032431
20150938
20151208
20151361
20154254
20154393
20154713
20154896
20154930
20155604
20155671

20157257
20157305
20157430
20158270
20161303
20158322
20161888
20162344
20162364
20162486
20162701
20162411
20162064
20162769
20147568
20160490
197346759
20164096
20164023
19854175
20160800
20160894
20161993
20162833
20163758
20163759
20141726
20166429
20166523
20167741
20156964
20164148
20164585

20164967
20167202
20161825

SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR

INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL DR. JUAN TANCA MARENGO



MISIÓN

Brindamos a la comunidad atención integral, basada en evidencia científica y contenido ético. Procurando su seguridad y bienestar, involucrando al paciente ya la familia en su tratamiento.

VISIÓN

Somos una institución de salud, del más alto nivel en lo científico, tecnológico y humano. Tenemos como visión fundamental realizar el control del cáncer en nuestra comunidad, contribuyendo para reducir su morbilidad y mortalidad, mejorando la calidad de vida del paciente y su familia.

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

PROTOCOLO DE PROCESOS PARA LA CORRECTA EVALUACIÓN DE HER2/NEU EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

INTRODUCCIÓN

El gen Her2/neu localizado en Cr17q21 cuya evaluación en muestras histológicas con diagnóstico de cáncer de mama, carcinoma gástrico y en osteosarcomas infantiles, es de gran interés ya que influye en el pronóstico y terapéutica del paciente oncológico.

Se ha considerado instaurar este protocolo en base a datos obtenidos en College of American Pathologists (CAP); para mayor facilidad y accesibilidad en la práctica patológica diaria.

Tomando en cuenta diferentes fases del proceso para llegar a un estudio óptimo y veraz del gen Her2/neu en las muestras diagnosticadas como adenocarcinoma gástrico.

PROCESO PREANALÍTICO

- Toma adecuada de la muestra en calidad y cantidad. Esperando así que sea del lugar más adecuado del tumor y que no resulte escasa para las pruebas subsecuentes.
- Correcta rotulación e identificación del espécimen con su respectiva solicitud de estudio anatomopatológico, indicando datos completos del paciente, topografía, impresión diagnóstica y antecedentes patológicos previos.
- Reducir al máximo el tiempo de isquemia fría, es decir el tiempo que transcurre desde que el tejido es retirado y el inicio de la fijación. La cual debe ser en el menor tiempo posible.
- Debe ser sumergido en formol buferado al 10%, teniendo 10 veces el volumen de la muestra o por lo menos el doble de volumen.
- Tiempo de fijación; tomando en cuenta que el formol penetra 1mm por hora en el tejido, es decir las muestras endoscópicas podrán tener un tiempo de fijación mínimo de 6 horas y las de mayor tamaño deben ser seccionadas por el macroscopista para la fijación correcta y completa de las muestras. Es recomendable tener maneras auxiliares de postrar la muestra sobre una superficie sumergible para facilitar el estudio y hallazgo de lesiones iniciales.
- Evitar todo proceso del tejido que podría alterar potencialmente la inmunoreactividad como lo es la descalcificación, en caso de ser necesaria tomarla en cuenta en el estudio inmunohistoquímico subsecuente.
- Realizar secciones histológicas de aproximadamente 4µm.

PROCESO ANALÍTICO

- Verificar el estado del control de la prueba de inmunohistoquímica: tomando en cuenta el control interno y el control externo de la muestra a estudiar
- Idoneidad de la muestra para evaluación.
- Se utilizarán los siguientes criterios para evaluación del Her2/neu mediante inmunohistoquímica (IHQ):

Criterios utilizados para valorar la expresión de HER2 mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) en cáncer gástrico y adenocarcinoma de la unión esofagogástrica

Her2/neu IHQ Puntuación	Her2/neu IHQ Patrón en la pieza quirúrgica	Her2/neu IHQ Patrón en biopsias	Her2/neu Evaluación de la expresión
0	No reactivo o reactividad de membrana en <10% de células neoplásicas	No reactivo o no reactivo en membrana de ninguna célula neoplásica	Negativo por IHQ
1+	Reactividad de membrana débil o apenas perceptible en $\geq 10\%$ de células neoplásicas; células reactivas solo en parte de la membrana	Grupo de células neoplásicas ** con una reactividad membranosa débil o apenas perceptible con independencia del porcentaje de células neoplásicas positivas	Negativo por IHQ
2+	Reactividad débil a moderada completa, basolateral o lateral reactividad membranosa en > 10 % de las células tumorales	Grupos de células neoplásicas ** con una débil a moderada reactividad membranosa completa, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células neoplásicas positivas	Equívoca por IHQ
3+	Reactividad fuerte completa, la reactividad membranosa basolateral o lateral en $\geq 10\%$ de las células neoplásicas	Reactividad de grupos de células neoplásicas ** fuerte basolateral completa, o reactividad membranosa lateral independientemente del porcentaje de células neoplásicas positivas	Positivo

* Tomado Del Colegio de Patólogos Americanos Template for Reporting Results of HER2 (ERBB2) Biomarker Testing of Specimens from Patients with Adenocarcinoma of the Stomach or Esophagogastric Junction (Bartley, 2014)

Evaluación Her2/neu

Correcto
preanálisis

Tinción de membrana
completa e intensa >10%
de células tumorales

+++ POSITIVO

Tinción de membrana
incompleta, débil o
moderada >10% de
células tumorales o
Tinción de membrana
completa e intensa
 $\leq 10\%$ de células
tumorales

++ EQUIVOCA

SISH

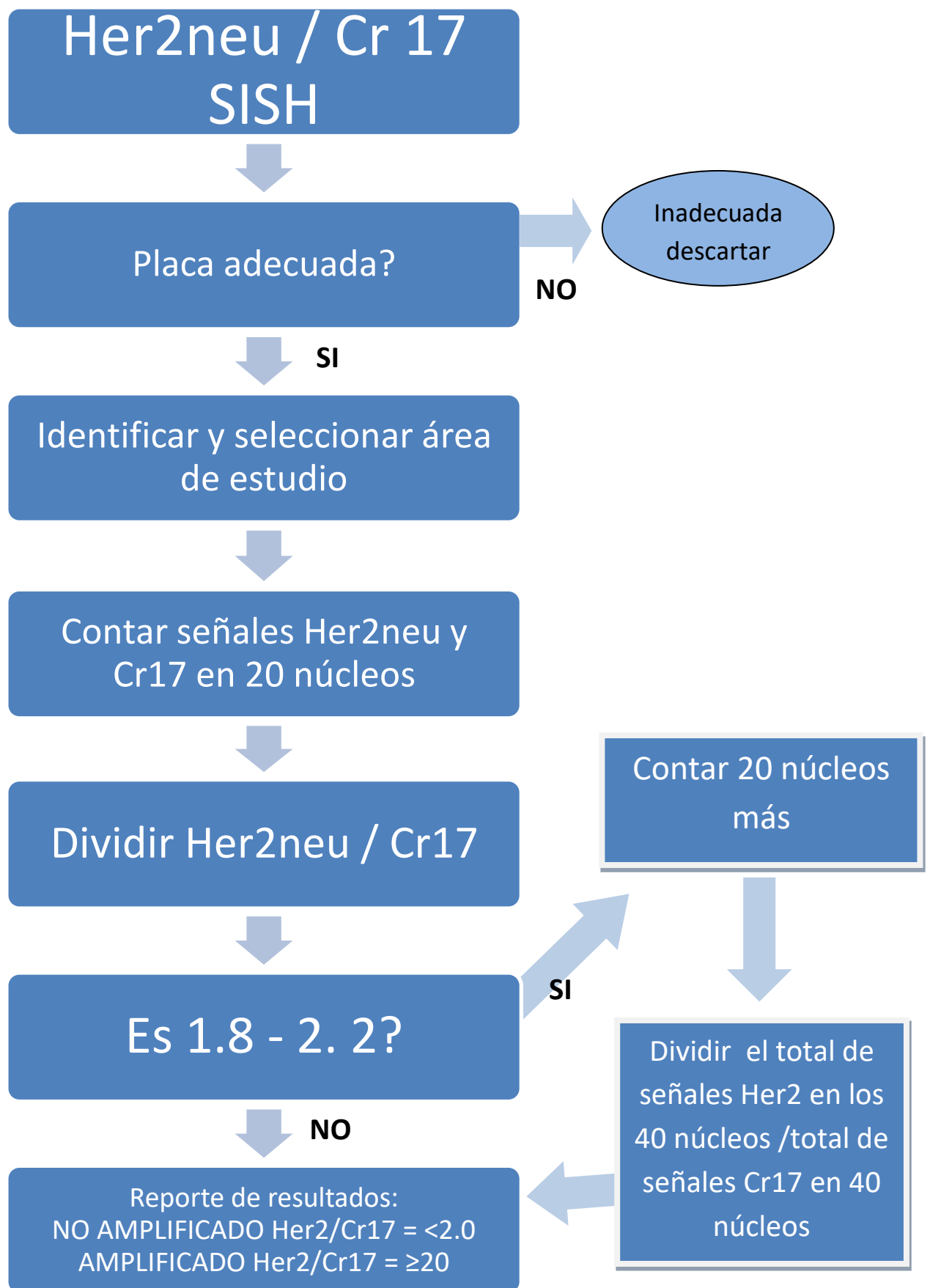
Tinción de membrana
incompleta >10% de
células tumorales

+ NEGATIVO

No hay tinción
visible o Tinción de
membrana
incompleta e
intensa $\leq 10\%$ de
células tumorales.

0 NEGATIVO

- En los casos reportados con ++ interpretándolos como equívocos por IHQ se utiliza la hibridación in situ (ISH) que tiene algunas variedades como es la hibridación in situ con plata (SISH) y la hibridación in situ con fluorescencia; las cuales básicamente por medio de moléculas marcadas realizan una reacción con el ADN del Her2/neu haciendo así reacciones con la plata o fluorescentes respectivamente, permitiéndonos evaluar cuantitativamente las señales presentes en el tejido de estudio comprobando la sobreexpresión o ausencia de la amplificación de genes.
- En nuestro servicio actualmente se cuenta con la hibridación in situ con plata la cual nos permite analizar los tejidos con el microscopio óptico y la conservación de la placa para futuras revisiones, por lo que se procederá al análisis y explicación por medio de la mencionada técnica.
- Se contarán las señales de Her2 (negras) y de Cromosoma 17 (rojas), en un área identificada previamente como neoplásica hasta tener 20 núcleos evaluados.
- Dividir el total de señales de Her2 sobre el total de señales de Cromosoma 17.
- Si es $\text{Her2/Cr17} = 1.8-2.2$, contar las señales en otros 20 núcleos.
- Resultados del reporte:
 - No amplificado $\text{Her2/Cr17} = <2.0$.
 - Amplificado $\text{Her2/Cr17} = \geq 2.0$.



Revisado y aprobado por el Dr. Fernando Camacho Álvarez Jefe del servicio de Anatomía Patológica.

Elaborado por Md Hilda Salavarría Vélez R3 Anatomía Patológica.



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia y Tecnología



SENESCYT
SECRETARÍA NACIONAL DE EDUCACIÓN SUPERIOR,
CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGIA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS

TÍTULO Y SUBTÍTULO: “SOBREEXPRESIÓN DEL GEN HER2/NEU POR INMUNOHISTOQUÍMICA E HIBRIDACIÓN IN SITU CON PLATA, EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO. INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL SOLCA 2015-2016”

AUTOR: MD. HILDA MARGARITA SALAVARRÍA VELEZ

TUTOR: DR. JUAN CARLOS GARCES SANTOS

REVISOR: DRA. CARMEN MOSQUERA HERRERA

INSTITUCIÓN: UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD: CIENCIAS MÉDICAS

ESPECIALIDAD: ANATOMÍA PATOLÓGICA

FECHA DE PUBLICACIÓN:

No. DE PÁGS:39

ÁREAS TEMÁTICAS: CIENCIAS DE LA SALUD

PALABRAS CLAVE: GEN HER2/NEU; CÁNCER GÁSTRICO; SOBREEXPRESIÓN; INMUNOHISTOQUÍMICA; HIBRIDACIÓN IN SITU CON PLATA.

RESUMEN: El cáncer gástrico es una neoplasia maligna con atipia gradual de las células de la mucosa gástrica con síntomas incipientes en etapas tempranas, lo que influye en la detección tardía cuando existen complicaciones como metástasis del tumor. Es el quinto tumor con mayor incidencia en Ecuador. El gen Her2/neu es un protooncogen localizado en brazo grande del cromosoma 17 (17q21), influye en el crecimiento y división normal de las células, su expresión anormal es evaluada en diferentes neoplasias. En el cáncer gástrico tiene relación con el pronóstico, sobrevida y terapéutica del paciente. El objetivo de este trabajo de investigación es determinar la sobreexpresión del gen Her2/Neu por inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación in situ con plata (SISH), en pacientes con cáncer gástrico; además determinar la incidencia de adenocarcinoma gástrico, establecer una relación entre la expresión del gen y el tipo histológico de adenocarcinoma. Es un estudio descriptivo, analítico, cuantitativo, retrospectivo, longitudinal, no experimental. Los resultados determinaron la incidencia en el año 2015 fue del 4% y en año 2016 del 6%, de los 57 pacientes estudiados por IHQ un 72%, no expresaron el gen Her2/neu; y lo expresaron el 19.2%. El 8% restante fueron equívocos por lo que se realizó SISH y el 20% amplificó el gen; por lo que se concluye justificable el estudio por medio de SISH de todos los casos reportados como equívocos y además no existe una relación entre la expresión del gen y el tipo histológico de adenocarcinoma.

No. DE REGISTRO (en base de datos):

No. DE CLASIFICACIÓN:

DIRECCIÓN URL (tesis en la web):

ADJUNTO PDF:

☒ SI

☐ NO

CONTACTO CON AUTOR:

Teléfono: 0989140208

E-mail: hildasv_7@hotmail.com

CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:

Nombre: SECRETARIA DE LA ESCUELA DE GRADUADOS

Teléfono: 2288086

E-mail: egraduadosug@hotmail.com

: Av. Whymper E7-37 y Alpallana, edificio Delfos, teléfonos (593-2) 2505660/1; y en la Av. 9 de octubre 624 y Carrión, edificio Promete, teléfonos 2569898/9. **Fax: (593 2) 2509054**