

11220³
4
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**FRECUENCIA DE ASOCIACION DEL FACTOR
REUMATOIDE EN PACIENTES CON CÁNCER DE
MAMA**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

PRESENTA

LEONEL GERARDO DEL RIVERO HERNANDEZ

0277362

**TUTOR:
DR. SALVADOR MARTINEZ-CAIRO CUETO**

MEXICO, D. F.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

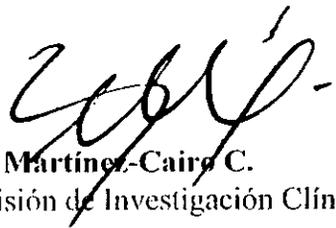


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Salvador Martínez-Cairo C.
Jefe de la División de Investigación Clínica. IMSS
Tutor de Tesis



Dr. Niels Hansen Wachter Rodarte
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS



Dr. Jaime Mejía Ortega
Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS



AGRADECIMIENTOS

A Dios, a mi familia

Al doctor Salvador Martínez-Cairo Cueto por su apoyo y enseñanzas.

A todo el personal médico, de enfermería y de Trabajo Social del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, encabezados por el doctor Jaime Mejía Ortega

Al personal del Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, dirigidos por el doctor Pablo Rivera

Y a todas aquellas personas que de una manera u otra contribuyeron a la realización de esta tesis, entre ellos mis compañeros de Residencia, a la secretaria Ana López y a las asistentes médicas Yolanda López y Guadalupe Torres.

A todos ellos muchas gracias.

INDICE

RESUMEN

ANTECEDENTES

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

HIPOTESIS

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

UNIVERSO DE TRABAJO

DESCRIPCION DE VARIABLES

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE SELECCIÓN

PROCEDIMIENTOS

ANALISIS ESTADISTICO

CONSIDERACIONES ETICAS

RESULTADOS

DISCUSION Y CONCLUSIONES

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO (Anexo 1)

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS (Anexo 2)

BIBLIOGRAFIA

RESUMEN

ANTECEDENTES: Existe una gran correlación entre neoplasias y autoinmunidad. Varios fenómenos autoinmunes se han reportado en presencia de autoinmunidad, tales como carcinomas de cabeza y cuello, mama, próstata, linfoma y leucemia, entre otros. En presencia de un proceso neoplásico se ha podido identificar autoanticuerpos mediante los cuales se trata de establecer la relación entre las dos entidades. Skeie realizó estudios para demostrar que los eventos autoinmunes se desarrollan a partir de lesiones tisulares provocadas por células neoplásicas. Floud y Butler corroboraron los estudios acerca del desarrollo de los eventos paraneoplásicos de base autoinmune en cáncer de mama.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de asociación del factor reumatoide en los pacientes con cáncer de mama.

MATERIAL Y METODOS: Se incluyeron a 50 pacientes, 31 en estadio III y 19 con estadio IV, a las cuales se realizó determinación sérica del factor reumatoide, se utilizó método de ELISA para la determinación sérica de los autoanticuerpos. Se llevó al cabo una revisión del expediente clínico del paciente para determinar la existencia de metástasis (ósea, pulmonar, SNC y hepática) así como el tipo histológico del cáncer y correlacionar la expresión del FR con el estado clínico del paciente.

RESULTADOS: De las 50 pacientes estudiados, 31 del estadio III, 4 mostraron FR (+) una asociación del 12.9%, 19 pacientes del estadio IV fueron positivos al FR (+), un porcentaje del 47.3%; el promedio de edad de los pacientes en estadio III y FR (+) fue de 48 años y de estadio IV de 53 años. En las pacientes del estadio III y FR (+) sólo hubo metástasis locoregional, mientras que en las pacientes de estadio IV y FR (+) hubo metástasis a distancia. El tipo histológico que predominó en ambos estadios fue el adenocarcinoma.

CONCLUSIONES: La relación de autoinmunidad y cáncer ha sido motivo de investigación por varios autores. El Factor Reumatoide es un marcador sérico ya estudiado como autoanticuerpo en presencia de neoplasias. No existe una teoría que explique de manera completa la relación entre autoinmunidad y cáncer y de cómo la autoinmunidad actúa a favor del agravamiento de las pacientes. Algunos hablan de exposición de "neoantígenos" por el efecto lítico de las células neoplásica. Así mismo, estos autoanticuerpos están dirigidos contra células que desempeñan funciones vitales en la información genética. En este estudio se muestra como los estadios más avanzados de cáncer de mama muestran mayor expresión del FR y a su vez mayor deterioro clínico a mayor expresión. El llegar a proponer a los autoanticuerpos como predictores de gravedad en cáncer requiere de mayor estudio y aplicación en varios tipos de cáncer.

ANTECEDENTES

Existe una gran correlación entre neoplasias y autoinmunidad. Varios fenómenos autoinmunes se han reportado en presencia de autoinmunidad, tales como carcinomas de cabeza y cuello, mama, próstata, linfomas y leucemias entre otros. En presencia de un proceso neoplásico se ha podido identificar la presencia de autoanticuerpos, mediante los cuales se trata de establecer la relación entre las dos entidades. Asimismo se trata de buscar la explicación de la presencia de autoinmunidad en los procesos malignos. (1)

Pacini y colaboradores estudiaron a 472 pacientes con cáncer de tiroides, sugiriéndose la asociación de malignidad y autoanticuerpos contra la enzima peroxidasa tiroidea. Se observó que en este tipo de pacientes se eleva el riesgo de presentar una enfermedad de base autoinmune.(2).

Por otra parte, Rosin y colaboradores realizaron estudios en pacientes portadores de cáncer de mama, en los cuales se logró identificar autoanticuerpos contra componentes del sistema neuronal (Anti Amfifisina 1). En base a lo anterior, se pudo correlacionar el desarrollo de un síndrome paraneoplásico autoinmune. (3)

Otros estudios realizados por Lorenz y Opel en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, de los cuales 110 pacientes eran portadores de carcinoma de células escamosas y 80 pacientes con cistoadenoma adenoide. Se logró identificar en estos pacientes autoanticuerpos Anti Fab /F(ab')₂ de la IgA, este tipo de autoanticuerpos se relaciona con defectos del sistema inmune con lo cual se establece en este tipo de pacientes autoinmunidad así como la presencia de inmunodeficiencia. (4)

Sinkoviics a través de estudios realizados en pacientes con linfoma y linfosarcoma, pudo establecer la relación de autoinmunidad con neoplasias, ya que logró identificar en este tipo de pacientes autoanticuerpos contra la red FasL -FasR, con lo cual demostró que estos autoanticuerpos favorecían la destrucción tisular del huésped y con ello empobrecer el pronóstico de estos pacientes.(5)

Procesos neoplásicos del sistema hematopoyético también han sido estudiados en relación a los fenómenos de autoinmunidad. Pristeh y colaboradores identificó en pacientes portadores de leucemia autoanticuerpos del tipo de la IgG, con lo cual establece una relación de autoinmunidad que afecta a las células hematopoyéticas y agrava así el estado clínico de estos pacientes. (6)

Un estudio de 162 pacientes portadores de carcinoma pulmonar, realizado por Lucchinetti, se pudo demostrar la relación de autoinmunidad y este tipo de neoplasia a través de la identificación de autoanticuerpo ANNA-1 (autoanticuerpo nuclear antineuronal tipo 1) también conocido como "Anti Hu". De estos pacientes, 128 mostraron positividad serológica al autoanticuerpo, con lo cual se establece una frecuencia de asociación superior al 70%. (7)

Skeie y colaboradores realizaron estudios para demostrar que los eventos autoinmunes se desarrollan a partir de lesiones tisulares provocadas por células neoplásicas, ya que se evidenció que las proteasas que son generadas por células neoplásicas son capaces de lesionar tejidos y exponer al sistema inmune componentes propios que pueden actuar como antígenos extraños y así favorecer los fenómenos de autoinmunidad. (8)

Floud y Butler corroboraron los estudios acerca del desarrollo de los eventos paraneoplásicos de base autoinmune en el cáncer de mama, ya que estos autores lograron identificar el autoanticuerpo llamado Amfifisina 1 (autoanticuerpo antineuronal) con lo cual se determina que la alta expresión de este tipo de autoanticuerpos juega un papel en la biología de las células cáncerosas en el cáncer de mama (9).

El factor reumatoide ha sido estudiado para establecer la relación de autoinmunidad y cáncer. Un estudio realizado en Japón por Yumoto y colaboradores pudo establecer la relación entre el desarrollo de linfoma de células B gástricas y la presencia de factor reumatoide positivo; dicha asociación se logró establecer hasta en un 80% de los 10 pacientes estudiados.(10)

La leucemia linfocítica crónica ha mostrado una alta prevalencia de fenómenos autoinmunes, los cuales, en base a la identificación de autoanticuerpos monoclonales, son producidos por linfocitos B malignos y se determinan mediante un marcador de autoinmunidad, el CD79 b. La alta expresión de este marcador se considera mediador de la respuesta inmunológica y favorece la autoinmunidad. (11)

Un estudio de Freiburg y colaboradores realizado en pacientes con timoma mostró una fuerte correlación entre la presencia de este tumor con la identificación de autoanticuerpos Anti receptor de proteína de músculo esquelético. La frecuencia de asociación entre ambas entidades fue superior al 90%. En este tipo de pacientes se demostró que los síndromes paraneoplásicos y neoplásicos están favorecidos por la presencia de autoinmunidad. (12).

Zipp y colaboradores señalaron la relación que hay entre los fenómenos autoinmunes y el desarrollo de cáncer. Estos autores afirman que pacientes portadores de linfoma de células así como pacientes portadores de glioma de células malignas, presentan una asociación de estas neoplasias y la expresión del marcador CD95, el cual le confiere a la célula maligna la capacidad de escapar a los eventos de destrucción celular por el sistema inmunológico y así perpetuar la autoinmunidad y el cáncer. (13).

Otros componentes celulares también se estudian. Bastian y colaboradores investigaron sobre las proteínas del tipo de anexinas, ya que la expresión de autoanticuerpos contra estas proteínas está-implicada en la patogénesis de neoplasias malignas de diferentes tipos, ya que estos autoanticuerpos tienen la capacidad de alterar las señales de transducción genética y así favorecer el desarrollo de células neoplásicas. (14).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿El factor reumatoide se presenta más frecuentemente en los estadios avanzados del cáncer de mama?

HIPOTESIS:

Es más frecuente el factor reumatoide en los estadios avanzados del cáncer de mama

OBJETIVO:

Demostrar la mayor frecuencia de asociación del factor reumatoide en los estadios avanzados del cáncer de mama

MATERIAL, METODOS Y PACIENTES:**DISEÑO:**

Serie de casos. Contrastado. Transversal. Retrospectivo .

UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes del Hospital de Oncología portadores de cáncer de mama.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE: Cáncer grave y cáncer no grave

VARIABLE DEPENDIENTE: El factor reumatoide

VARIABLE INTERVINIENTE: Edad de los pacientes y tiempo de evolución del proceso neoplásico

DESCRIPCION OPERATIVA DE LAS VARIABLES:

Factor reumatoide.

La determinación del factor reumatoide se basa en la identificación por medio de método cuantitativo de la formación de complejos antígeno-anticuerpo en base a agregados de inmunoglobulina humana IgG. La determinación cuantitativa del factor reumatoide se realiza a través de nefelometría cinética.

Se utiliza ingrediente reactivo, antígeno RHF de 5.0 ml. agregado de IgG humana con .1% (p/v) de azida sódica como conservante. Las muestras obtenidas son almacenadas entre 2 y

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿El factor reumatoide se presenta más frecuentemente en los estadios avanzados del cáncer de mama?

HIPOTESIS:

Es más frecuente el factor reumatoide en los estadios avanzados del cáncer de mama

OBJETIVO:

Demostrar la mayor frecuencia de asociación del factor reumatoide en los estadios avanzados del cáncer de mama

MATERIAL, METODOS Y PACIENTES:**DISEÑO:**

Serie de casos, Contrastado, Transversal, Retrospectivo .

UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes del Hospital de Oncología portadores de cáncer de mama.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE: Cáncer grave y cáncer no grave

VARIABLE DEPENDIENTE: El factor reumatoide

VARIABLE INTERVINIENTE: Edad de los pacientes y tiempo de evolución del proceso neoplásico

DESCRIPCION OPERATIVA DE LAS VARIABLES:

Factor reumatoide.

La determinación del factor reumatoide se basa en la identificación por medio de método cuantitativo de la formación de complejos antígeno-anticuerpo en base a agregados de inmunoglobulina humana IgG. La determinación cuantitativa del factor reumatoide se realiza a través de nefelometría cinética.

Se utiliza ingrediente reactivo, antígeno RHF de 5.0 ml. agregado de IgG humana con .1% (p/v) de azida sódica como conservante. Las muestras obtenidas son almacenadas entre 2 y

8 grados centígrados. Para la lectura de las reacciones se utiliza sistema ARRAY 360, para análisis de factor reumatoide se coloca un mínimo de 225 microlitros de muestra en el pocillo exterior del segmento de dilución en la posición definida de la bandeja giratoria del sistema ARRAY 360. (15)

Cáncer de mama

El cáncer de mama es uno de los carcinomas mas frecuentes . El mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama aparece despues de los 50 años y el riesgo mas elevado es en las mujeres mayores de 75 años.(16)

En la etiología de este tipo de cáncer se han implicado factores genéticos, endócrinos y ambientales . Existen dos variantes de tipo clínicopatológico del cáncer , en el de tipo in situ tenemos el tipo ductal infiltrante o el de tipo lobulillar. Dentro de los subtipos histológicos se encuentra que más del 80% de los carcinomas son del tipo ductal infiltrante, la segunda categoría más frecuente, el carcinoma lobulillar infiltrante, constituye casi el 10% de todos los cánceres y presenta el mismos pronóstico que el carcinoma infiltrante de los conductos. El carcinoma medular es casi del 5% de estos tumores. El 5% de los cánceres restantes suelen tener un menor grado de malignidad . (17).

Edad de los pacientes:

Los pacientes seleccionados deberán estar dentro del rango de edad de los 30 a los 60 años de edad, sin importar al momento de la selección el estadio en el que se encuentre el proceso neoplásico.

Tiempo de evolución:

Una vez seleccionado el paciente, se consideró desde el momento de su captación, un año en retrospectiva.

SELECCION DE LA MUESTRA:

Tamaño de la muestra:

De acuerdo a la frecuencia de presentación del fenómeno autoinmune en presencia de cáncer, se consideró una muestra de 50 casos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión: Pacientes portadores de cáncer de mama
 Edad de 30 a 60 años
 Un año de evolución como mínimo
 Poseedores de expediente completo
 Autorización por medio de carta de consentimiento

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

8 grados centígrados. Para la lectura de las reacciones se utiliza sistema ARRAY 360, para análisis de factor reumatoide se coloca un mínimo de 225 microlitros de muestra en el pocillo exterior del segmento de dilución en la posición definida de la bandeja giratoria del sistema ARRAY 360. (15)

Cáncer de mama

El cáncer de mama es uno de los carcinomas mas frecuentes . El mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama aparece despues de los 50 años y el riesgo mas elevado es en las mujeres mayores de 75 años.(16)

En la etiología de este tipo de cáncer se han implicado factores genéticos, endócrinos y ambientales . Existen dos variantes de tipo clinicopatológico del cáncer , en el de tipo in situ tenemos el tipo ductal infiltrante o el de tipo lobulillar. Dentro de los subtipos histológicos se encuentra que más del 80% de los carcinomas son del tipo ductal infiltrante, la segunda categoría más frecuente, el carcinoma lobulillar infiltrante, constituye casi el 10% de todos los cánceres y presenta el mismos pronóstico que el carcinoma infiltrante de los conductos. El carcinoma medular es casi del 5% de estos tumores. El 5% de los cánceres restantes suelen tener un menor grado de malignidad . (17).

Edad de los pacientes:

Los pacientes seleccionados deberán estar dentro del rango de edad de los 30 a los 60 años de edad, sin importar al momento de la selección el estadio en el que se encuentre el proceso neoplásico.

Tiempo de evolución:

Una vez seleccionado el paciente, se consideró desde el momento de su captación, un año en retrospectiva.

SELECCION DE LA MUESTRA:

Tamaño de la muestra:

De acuerdo a la frecuencia de presentación del fenómeno autoinmune en presencia de cáncer, se consideró una muestra de 50 casos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- Criterios de inclusión:
- Pacientes portadores de cáncer de mama
 - Edad de 30 a 60 años
 - Un año de evolución como mínimo
 - Poseedores de expediente completo
 - Autorización por medio de carta de consentimiento

ESTA TESTS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

Criterios de no inclusión: Pacientes fuera del rango de edad establecido

Menos de un año de evolución del proceso neoplásico
No aceptación de ingresar al estudio

Criterios de exclusión: Pacientes con expediente incompleto

Pacientes que hayan desarrollado enfermedad autoinmune antes del proceso neoplásico

PROCEDIMIENTOS:

Se realizó la captación de los pacientes por parte del médico responsable del estudio en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, en la consulta externa especializada en los pacientes con carcinoma de mama. Se informó al paciente en que consiste el estudio, el propósito del mismo y cómo será su participación; la información fue dada por el médico responsable; si el paciente aceptó participar se le solicitó que firmará una carta de consentimiento (Anexo I), previamente aprobada por el Comité Local del Hospital de Especialidades y que reúne los lineamientos éticos suficientes, también firmó dicha aceptación el investigador responsable y los testigos. Una vez que se obtuvo el consentimiento, se procedió a la toma de muestra sanguínea para la determinación del factor reumatoide y se realizó una revisión en retrospectiva del expediente clínico del paciente que abarque hasta un año anterior al momento que se captó al paciente.

En la revisión al expediente clínico se buscó, con asesoría del Servicio de Oncología Médica y en base a parámetros de gravedad para el cáncer en cuestión, una confrontación para determinar si el paciente reúne dichos parámetros; en base a esos parámetros se determina si los pacientes son portadores de cáncer grave o no grave. Posteriormente se correlacionó en base a los resultados séricos de determinación del factor reumatoide para, de esta manera, dividir a los pacientes en los portadores de factor reumatoide positivo con cáncer grave o no grave y pacientes con factor reumatoide negativo con cáncer grave y no grave. Una vez correlacionados los resultados obtenidos se procedió al análisis de los mismos para poder determinar la frecuencia de asociación de este marcador serológico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Tabla de frecuencias.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Se explicará a los pacientes en qué consiste el estudio así como el objetivo del mismo, cómo será su participación, los riesgos al aceptar ingresar al estudio y de que su participación es voluntaria, que se guardará absoluta discreción de los resultados obtenidos y que en cuanto ellos lo soliciten se les dará información.

La aceptación del paciente será por escrito mediante la firma de una carta de consentimiento la cual reúne suficiente información acerca del estudio y que se anexará al protocolo. Anexos: Formato de hoja de consentimiento informado para la aceptación por parte de los pacientes (Anexo 1). Hoja de Recolección de datos (Anexo 2)

RESULTADOS.

Se estudiaron a 50 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo a los criterios del Comité Conjunto Norteamericano de Estadificación del Cáncer. Los pacientes correspondieron a los estadios III: cualquier tamaño con afectación cutánea, ganglionar, axilar y de la cadena mamaria interna, pero sin metástasis diseminadas; y estadio IV: cualquier forma de cáncer con o sin afectación ganglionar o cutánea con metástasis a distancia.

Se investigó en el suero de los pacientes la prevalencia del factor reumatoide del tipo de IgG contra IgM.

Del total de los pacientes estudiados se identificó a 13 pacientes con FR positivo, lo cual nos da un porcentaje de asociación del 26%.

31 pacientes del total de 50 correspondieron al estadio III y 19 pacientes en estadio IV. De los 31 pacientes de estadio III, 4 pacientes se reportaron con FR positivo, lo cual corresponde a un porcentaje de asociación del 12.9% y del grupo del estadio IV se identificaron 9 pacientes de 19, lo cual da un porcentaje de asociación del 47.3%. (Cuadro 1)

El predominio de edad de los pacientes de estadio III con FR positivo fue de 48 años, mientras que en el grupo de estadio IV fue de 53 años. El tiempo de evolución de los pacientes con FR positivo en estadio III se reportó en 13.7 meses y para el grupo de pacientes con FR positivo en estadio IV fue de 26.6 meses.

En cuanto a la gravedad del proceso neoplásico, ésta se determinó en cuanto a la presencia de diseminación de cáncer a órganos a distancia (tejido óseo, pulmonar y hepático). En los pacientes en estadio III y FR positivo mostraron sólo metástasis locoregional (extensión de la neoplasia sólo en región linfática de la mama) y en los pacientes con FR positivo en estadio IV se encontró diseminación a órganos a distancia tales como extensión ósea hepática, pulmonar y en 2 casos de estos con metástasis, tanto hepática como pulmonar.

El tipo histológico del cáncer que predominó en ambos estadios fue el de adenocarcinoma seguido por el tipo ductal infiltrante.

DISCUSION Y CONCLUSIONES:

La relación entre autoinmunidad y cáncer ha sido motivo de investigación por varios autores. Pacinii logró identificar autoanticuerpos en presencia de malignidad a través de la determinación de anticuerpos dirigidos contra peroxidasa en pacientes con cáncer de tiroides (2). Mediante la identificación de estos marcadores séricos se trata de establecer el nexo entre ambas entidades clínicas.

El cáncer de mama es un proceso neoplásico en el cual se ha estudiado la relación autoinmunidad y cáncer. Se puede observar en los estudios de Rosin y colaboradores, en los cuales se logró detectar autoanticuerpos contra componentes del sistema neuronal, con lo cual se pudo identificar la causa de un síndrome paraneoplásico con base autoinmune mediante el cual los pacientes con cáncer de mama experimentaban deterioro clínico por ataque a su sistema neurológico. Mediante este estudio el autor estableció la correlación entre la presencia de autoanticuerpos y el deterioro del estado clínico del paciente con cáncer de mama (3).

El factor reumatoide es un marcador sérico ya estudiado como autoanticuerpos en presencia de neoplasia. Yumoto y colaboradores mediante un estudio de 60 pacientes con cáncer de células gástricas y linfoma, logró establecer una frecuencia de factor reumatoide y neoplasia de hasta un 80%. (10). Por otra parte, a través de los estudios de Freiburg realizados en pacientes con timoma llegó a correlacionar la frecuencia de asociación con este tipo de autoanticuerpo mayor al 90%. (13), con lo cual se observa la utilidad de la identificación de un marcador sérico de tipo autoanticuerpo para poder establecer la asociación entre autoinmunidad y cáncer.

No existe una teoría que explique de manera completa la relación entre autoinmunidad y cáncer y la manera en que la autoinmunidad actúa en favor del agravamiento de los pacientes. Una teoría que intenta explicar dicha relación se basa en el efecto lítico de la célula neoplásica, ya que ésta al lesionar tejidos del huésped expone al sistema inmunológico neoantígenos no conocidos como "propios", con lo cual se desarrolla una respuesta efectora contra componentes tisulares "propios". A través de los estudios de inmunología del cáncer se sabe que las células tumorales no expresan moléculas de complejo mayor de histocompatibilidad por lo cual no se activan las células T cooperadoras específicas de-tumor, mientras que las células que se ponen al descubierto de nuevo sí presentan dichos marcadores de superficie, sin embargo, a pesar de ser células de tejidos "propios" no se encuentran reconocidos como tales por estar ausentes en los procesos de reconocimiento del repertorio antigénico y por lo cual son susceptibles de ataque. (8). Mediante este proceso se basa el hecho de que los pacientes con cáncer muestren deterioro

al suscitarse lesión de células que poseen funciones específicas dentro de los diversos aparatos y sistemas orgánicos.

Bastian y colaboradores proponen que parte de esos autoanticuerpos formados pueden estar dirigidos contra elementos celulares que desempeñan información genética y así alterar las señales de información celular con lo cual se favorece la síntesis de un mayor número de células neoplásicas. De esta manera se estimula la producción de elementos como factores de crecimiento celular tumoral y la producción de inhibidores de la destrucción celular tumoral, asimismo, estas nuevas células neoplásicas estarán carentes de marcadores de superficie que pudieran facilitar su reconocimiento y destrucción por parte de las células efectoras del sistema inmunológico. (14).

CUADRO 1

ESTADIO	n	FR(+)	TIEMPO DE EVOLUCION \bar{x}	METASTASIS	FRECUENCIA FR %
III	31	4	13.7 meses	Locoregional	12.9%
IV	19	9	26.6 meses	Locoregional Osea Pulmonar Hepática	47.3%

ANEXO 1

CARTA DE ACEPTACION PARA ESTUDIO DE INVESTIGACION CLINICA

YO _____

He recibido suficiente información acerca del estudio clínico de investigación titulado "FRECUENCIA DE ASOCIACION DEL FACTOR REUMATOIDE EN PACIENTES CON CÁNCER"

Soy conocedor del objetivo del estudio así como de los riesgos que yo pudiera presentar como paciente al someterme a una extracción de muestra sanguínea de 5 ml. en una única ocasión .

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo no aceptar participar en el estudio, sin que esto afecta mi trato dentro del instituto como derechohabiente .Asi mismo, como paciente participante puedo recibir información acerca de los resultados del estudio cuando así yo lo desee.

INVESTIGADOR PRINCIPAL_____
PACIENTE_____
TESTIGO_____
TESTIGO

Lugar y fecha _____

BIBLIOGRAFIA

1. Tomer Y., Sherer Y., Shoenfeld Y. Autoantibodies, autoimmunity and cancer. *Oncol Rep* 1998 Mayo;5(3) :753-761
2. Pacini F., Vorontsova., Post Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France .*J. Clinical Endocrinology Metab.* 1997 .Noviembre 82;(11) 3563-69
3. Rosin L., De Camilli P., Butler M. Stiff-Man syndrome in a woman with breast cancer and a common central nervous system paraneoplastic syndrome .*Neurology* 1998 Enero;50(1)94-98
4. Lorenz K.J., Susal C., Opelz G. Relationship between progression of disease and immunoglobulin A Anti-fab/F(ab')₂ autoantibodies in patients with head and neck cancer . *Otolaryngol/Head Neck Surg* 1998 Enero 118;(1)130-6
5. Sinkovics J.G., Malignant lymphoma arising from natural killer cells ,Report of the first case in 1970 and newer developments in the FasL ->FasR system .*Acta Microbiol Immunol Hung* ,1997 Noviembre 44;(39) 295-303
6. Pristich O., Maloum K., Dighiero G. Basic biology of autoimmune phenomena in chronic lymphocytic leukemia . *Semin Oncol* 1998 Febrero 25;(1) 33-41
7. Caligaris -Cappio T. Relationship between autoimmunity and immunodeficiency in CLL. *Hematol Cell Therapy* 1997 Noviembre 39;Suppl 1. 513-516
8. Bastian BC. Annexins in cancer and autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci.* 1997 Junio 1997 Junio 53;(6) 554-556
9. Zipp Martin R. Human autoreactive and foreign antigen -specific T cells resist apoptosis induced by soluble recombinant CD95 ligand .*J. Immunol* 1997 Septiembre 1:159;(2)2108-2115
10. Skeie GU., Pandey JP. Autoimmunity to ryanodine receptor and titin in myasthenia gravis is associated with GM allotypes .*Autoimmunity* 1997 Junio 26;(2)111-116
11. Yumoto N., Furokawa M.. A particular characteristic of IgH complementarity determining region 3 suggest autoreactive B cell origin of primary gastric B cell lymphomas .*Lab Invest.* 1998 Marzo 78;(3) 261-268
12. Skeie GO., Freiburg A., Kolmberg B. Titin transcripts in thymomas . *J. Autoimmun* 1997 Diciembre 10 ;(6) 555-557

13. Luchenetti CF.,Kimmel DW., Lennon . Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies . Neurology 1998 Marzo 50;(3)652-657
14. Floyd S. Butler MH., Cremona O. Expression of amphiphysin 1 ,an autoantigen of paraneoplastic neurological syndromes in breast cáncer . Mol Med 1998 Enero 14;(1) 29-37
15. Harris JR y cols. Breast Cáncer . N England S. Med 1992 Marzo 40;(1)317-327
16. Stamey TA., McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate . J. Rol 1991 Enero 45(1) 907-921
17. Beckman . RHF. .Rheumatoid factor . Beckman Instructions ,1995, págs 82-101