



11201
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO 40

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

EXPRESIÓN DE P-53 Y HER-2 EN PRODUCTOS DE MASTECTOMIA
RADICAL POR CARCINOMA DE MAMA SIN METÁSTASIS
GANGLIONAR Y CORRELACIÓN CON SU EVOLUCIÓN CLÍNICA,
EN PERIODO COMPRENDIDO DE 1998 A JUNIO DE 2003,
EN PACIENTES TRATADAS EN EL HCSAE, PEMEX.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLÓGICA

PRESENTA:

DR. AXEL POSADA SIBAJA

TUTOR DE TESIS: DRA. IRENE RIVERA SALGADO
ASESOR DE TESIS: DRA. ROSA M. VICUÑA GONZALEZ



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

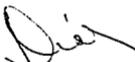


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

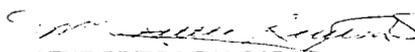
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

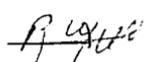
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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


DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
Director
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos


DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
Jefe del Departamento de Enseñanza e
Investigación
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos


DRA. IRENE RIVERA SALGADO
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos


DRA. IRENE RIVERA SALGADO
Tutor de Tesis
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos


DRA. ROSA M. VICUÑA GONZALEZ.
Asesor de Tesis
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos



AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Por su gran apoyo incondicional.

A MIS MAESTROS DRES. Berumen, Rivera, Vicuña, Pasquel y González.

Por sus enseñanzas en estos tres años.

A MI MAESTRO DE UNIVERSIDAD, Dr. Mandujano.

Por enseñarme el inicio del camino de la Patología.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES Y DEL HOSPITAL.

Por su amistad.

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

JEFATURA DE INVESTIGACIÓN

TESIS

PRESENTA EL DR. AXEL POSADA SIBAJA, MEDICO RESIDENTE DEL 3er. AÑO DE ANATOMIA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETROLEOS MEXICANOS.

AUTORES:

Dr. Axel Posada Sibaja, Médico Residente
Dra. Irene Rivera Salgado, Jefe del Departamento de Anatomía Patológica
Dra. Rosa María Vicuña González, Médico adscrito al Servicio de Anatomía Patológica
Dra. Carmen Berumen González, Médico adscrito al Servicio de Anatomía Patológica
Dr. Jorge A. Robles Aviña, Jefe del Servicio de Oncología.

TITULO: EXPRESIÓN DE P-53 Y HER-2 EN PRODUCTOS DE MASTECTOMIA RADICAL POR CARCINOMA DE MAMA SIN METÁSTASIS GANGLIONAR Y CORRELACIÓN CON SU EVOLUCIÓN CLÍNICA, EN PERIODO COMPRENDIDO DE 1998 A JUNIO DE 2003, EN PACIENTES TRATADAS EN EL HCSAE, PEMEX.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Antecedentes	1
Clasificación por tipo histológico	2
Anatomía e histología de la glándula mamaria	3-4
Regulación del crecimiento celular normal	5
Fenómenos moleculares del crecimiento celular	6 - 8
Factores de transcripción	9
Alteraciones celulares en la progresión del cáncer de mama	9
Factores pronósticos	10 - 11
Clasificación del TNM	11 - 12
Marcadores biológicos como factores pronósticos	13 - 15
Planteamiento del problema	16
Objetivos	16
Hipótesis	16
Metodología (diseño de la investigación)	16 - 18
Criterios de inclusión, exclusión y de eliminación	18
Definición de las variables	19 - 20
Técnica y procedimiento.	21
Recursos	22
Cronograma de actividades	22- 23
Resultados	24 - 27
Gráficas 1 a la 4	28 - 30
Tablas 1 a la 9	31 - 42
Figuras de la 1 a la 8	43 - 45
Análisis estadístico y discusión	46 - 47
Bibliografía	48 - 49

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES:

En la mujer la sensibilidad de la glándula mamaria a influencias endocrinas, predisponen a este órgano a cierto número de enfermedades(10), de estas el carcinoma de mama es la segunda causa de muerte por cáncer a nivel nacional (1999), con 3,425 casos y superado por el carcinoma del cérvix. Por institución PEMEX ocupa el 4º lugar con 661 casos y el grupo de edad mas afectado a nivel nacional es de 45 a 64 años. con 1,678 casos (estadística nacional)

En E. U. una de cada 9 mujeres desarrolla cáncer de mama a lo largo de su vida, la tercera parte fallece por esta causa, 44,000 .muertes anuales, es decir 14.7 muertes diariamente. (1)

Es poco frecuente antes de los 25 años, con excepción de los casos familiares; la incidencia se incrementa con la edad desde 1 / 232 en el cuarto decenio y de 1 / 29 en el séptimo decenio (1)

Hay ciertos factores de riesgo como la predisposición genética, edad avanzada, la radiación, mayor duración de la vida reproductiva, edad a la que se tiene el primer niño, obesidad en mujeres postmenopáusicas, factores hormonales y ambientales. (1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CLASIFICACION POR TIPO HISTOLÓGICO (2)

CARCINOMA DUCTAL

Intraductal (in situ)

Invasivo con componente predominantemente intraductal

Invasivo

Comedo

Inflamatorio

Medular

Mucinoso

Papilar

Escirro

Tubular

CARCINOMA LOBULILLAR

In situ

Invasivo con componente predominantemente in situ

Invasivo

PEZÓN

Enfermedad de Paget (sin otras especificaciones)

Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANATOMIA E HISTOLOGIA DE LA GLÁNDULA MAMARIA

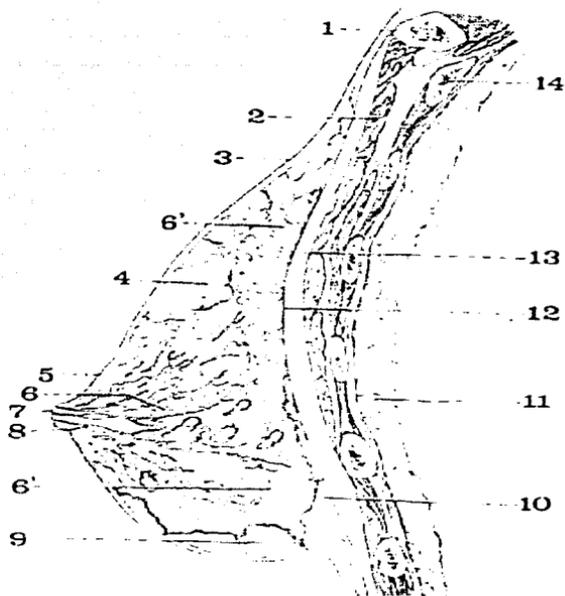
Son dos formaciones glandulares situadas simétricamente con respecto a la línea mediana, en la cara anterior y superior del tórax, entre el borde lateral del esternón y la línea axilar anterior, generalmente entre la 3ª y 7ª costilla. (3)

La glándula mamaria está constituida por 6 - 10 conductos principales, los cuales se dividen para formar lobulillos, siendo estas las unidades funcionales.

El pezón y la areola están revestidos por epitelio plano estratificado, pigmentados, sustentados por músculo liso y presencia de glándulas areolares.

El epitelio que reviste a los conductos es de tipo cuboidal bicapa y por debajo de este hay una capa de células mioepiteliales, con un estroma interlobulillar de tejido fibroconjuntivo denso, con tejido adiposo y fibras elásticas que sostienen a los conductos mayores; los lobulillos están rodeados por tejido conjuntivo laxo (1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Corte sagital de mama. 1, clavícula; 2, músculo pectoral mayor; 3, piel; 4, tejido adiposo subcutáneo; 5, areola; 6 y 6', glándula mamaria; 7, pezón; 8, conducto galactóforo; 9, tejido adiposo inferior; 10, plano de separación retromamario; 11, pulmón; 12, ligamento suspensor de la mama; 13, fascia superficial del pectoral mayor; 14, primera costilla.

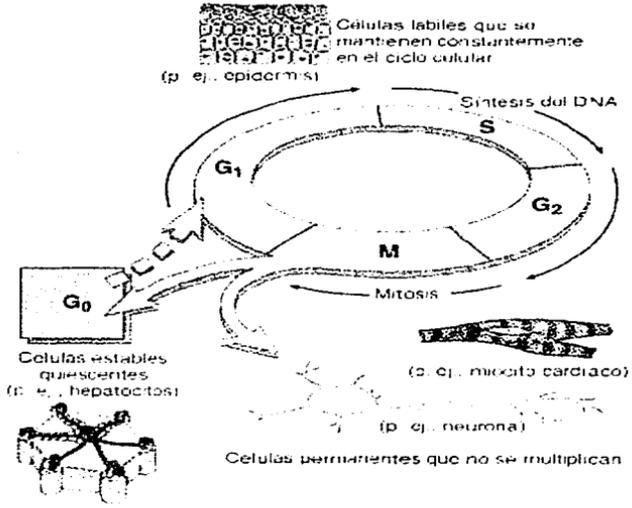
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR NORMAL

La multiplicación celular está regulada en gran parte por los factores químicos que están en el microambiente y que son capaces de estimular o de inhibir la proliferación celular. Cuando este crecimiento es incontrolado se desarrolla una neoplasia.

G₀ (quiescentes), G₁ (presíntesis), S (síntesis de DNA), G₂ (premitótica), M (mitótica).

(1)



TEMA CON FALLA DE ORIGEN

Fenómenos moleculares del crecimiento celular

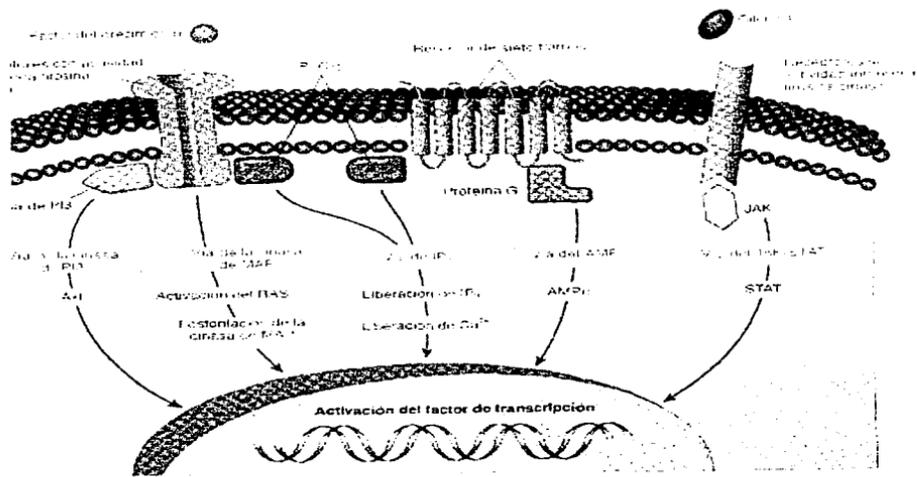
Para el crecimiento celular son necesarios los procesos moleculares y el desarrollo de vías intercelulares. Se han descrito tres esquemas de señalización intercelular.

- a. Autocrina
- b. Paracrina
- c. Endocrina

Estos sistemas de señalización actúan por medio de receptores de superficie celular, los cuales se describen en tres grupos:

- Receptores con actividad intrínseca cinasa
- Receptores sin actividad catalítica intrínseca
- Receptores ligados a las proteínas G (1)

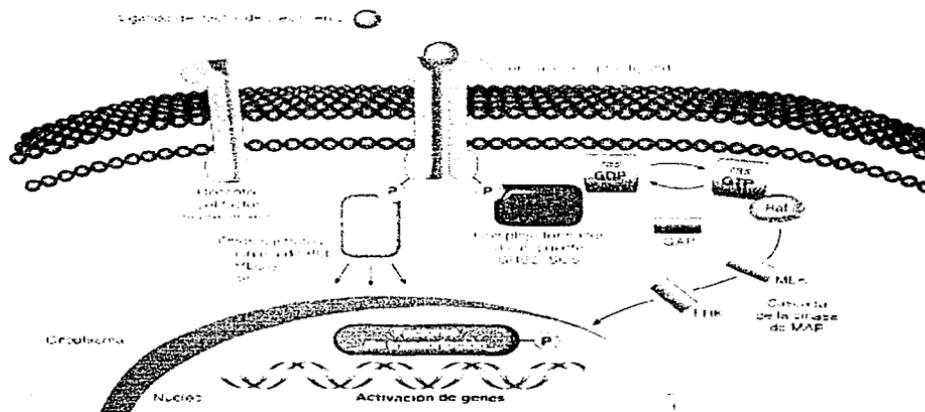
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Los receptores con actividad tirosina cinasa, poseen una región extracitosólica que es el receptor de los factores de crecimiento y una región citosólica con actividad tirosina cinasa, los factores de crecimiento que reaccionan con estos receptores son: factores de crecimiento epidérmico (FCE), factores de crecimiento de fibroblastos (FCF), factores de crecimiento derivados de plaquetas (FCDP).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Muchos de estos factores son proteínas diméricas, con dos regiones para unión del ligando. Esta dimerización va seguida de autofosforilación del receptor, esto da lugar a la aparición de sitios capaces de unirse a una serie de proteínas citosólicas con regiones src de homología 2 (SH2), como las proteínas de señalización ras, componentes de la vía fosfoinositido - 3 cinasa (cinasa de PI - 3), fosfolipasa C - gamma, de la vía de la proteína cinasa C y miembros de la familia src de la tirosina cinasa. (1)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

Los sistemas de transmisión de señales, trasladan la información al núcleo, donde se regula la expresión de los genes, esta expresión está controlada por los factores de transcripción, estos poseen dominios o regiones, una destinada a unirse al DNA y la que regula la transcripción (región reguladora), siendo esta última la que permite que aumenta la transcripción (dominio de activación) o la disminuya (dominio de represión)

Entre los factores de transcripción que regulan la proliferación celular se encuentran varios protooncogenes y cuyas mutaciones están asociadas a tumores (c-myc) y genes de supresión tumoral (antioncogenes) como P-53 y el gen del retinoblastoma (Rb) (1)

ALTERACIONES CELULARES EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Una de las primeras alteraciones detectables es la pérdida de la regulación normal del número de células, lo que da lugar a hiperplasia epitelial o adenosis con posterior inestabilidad genética de algunas clonas, que histológicamente son de hiperplasia atípica, en esta progresión se pueden encontrar expresión de oncogénes (HER - 2, INT2, C - ras, C - myc) y la disminución de genes supresores, aumento en la expresión de proteínas del ciclo celular (ciclinas, Ki-67), aunque no todos los carcinomas expresan todas estas alteraciones, es decir no son alteraciones progresivas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACTORES PRONÓSTICOS (4)

Existen parámetros pronósticos tradicionales para el carcinoma de mama.

FACTORES DEL TUMOR

- Ganglios linfáticos
- Tamaño del tumor
- Grado histológico / nuclear
- Invasión linfático / vascular
- T N M
- Receptores E y P
- DNA (ploidia, fase S)
- EIC (in situ)

FACTORES DEL HUESPED

- Edad
- Estatus de la menopausia
- Historia familiar
- Inmunosupresión
- Respuesta inflamatoria del huésped
- Nutrición
- Quimioterapia previa
- Radiación previa

Los factores pronósticos anatómicos y celulares ya identificados y aplicados, han sido de apoyo para la investigación de nuevos factores pronósticos. Adicionalmente la identificación de mutaciones genéticas y de sustituciones o deleciones, son una parte integral de los modelos de investigación e internacionalmente aplicados en la clínica. La integración de las proteínas oncogénicas, distinguidas como modelos pronósticos, tienen valor demostrado previamente, con resultados predictivos y que incluyen H - ras, c - myc, c - fos, c - erbB2 (HER - 2 neu), así como la expresión de las mutaciones del gen de supresión tumoral p - 53 en el cromosoma 17p.

Existen criterios para definir estos factores pronósticos y se dividen en tres:

- I. Los de significancia estadística, estos tienen un valor pronóstico que ocurre raramente por casualidad, que incluye algunas variables del TNM, tipo histológico, grado histológico / nuclear y actividad de los receptores hormonales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- II. Independientes; Tienen valor pronóstico combinados con otros factores, incluyen los marcadores de proliferación, fracción de la fase S, Ki - 67 y el índice mitótico, que corresponden al grupo II A y en el grupo II B; el C - erbB2, p - 53, angiogénesis e invasión vascular.
- III. Los de relevancia clínica; son los que tienen mayor impacto en la precisión del pronóstico e incluyen factores anatómicos y celulares. (5, 17)

CLASIFICACION DEL TNM EN LOS CARCINOMAS DE MAMA

TUMOR PRIMARIO (T)

Tx Tumor primario no valorable

T0 No hay evidencia del tumor primario

Tis Carcinoma in-situ (carcinoma intraductal, lobulillar in situ, o enfermedad de Paget del pezón, sin tumor)

T1 Tumor de 2 cm . o menos

T1 mic Microinvación de 0.1 cm . o menos

T1 a Tumor de mas de 0.1, pero menos de 0.5 cm.

T1 b Mas de 0.5 cm . pero menos de 1.0 cm.

T1 c Mas de 1 cm . pero menos de 2 cm.

T2 Tumor de mas de 2 cm, pero menos de 5 cm.

T3 Mayor de 5 cm

T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa (a) pared costal, (b) piel.

T4 a Extensión a la pared costal

T4 b Edema (piel de naranja), ulceración de la piel mamaria, nódulos satélites cutáneos de la mama

T4 c Ambos (T4 a y T4 b)

T4 d Carcinoma inflamatorio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NÓDULOS LINFOIDES REGIONALES

Nx No valorables

N0 Sin metástasis en ganglios regionales

N1 Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales

N2 Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijo a una u otra estructura

N3 Metástasis en ganglio de la mama interna ipsilateral

METÁSTASIS A DISTANCIA

Mx No valorable

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Con metástasis a distancia (incluye metástasis a ganglio supraclavicular ipsilateral) (5)

GRUPOS DE ESTADIOS CLINICOS (5)

Estadio 0 T_{is} N0 M0

Estadio I T1* N0 M0

Estadio II A T0 N1 M0

T1* N1** M0

T2 N0 M0

Estadio II B T2 N1 M0

T3 N0 M0

Estadio III A T0 N2 M0

T1* N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1 M0

T3 N2 M0

Estadio III B T4 N (cualquier) M0

T (cualquier) N3 M0

Estadio IV T (cualquier) N (cualquier) M1

* Nota: T1 incluye T1 mic

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCADORES BIOLÓGICOS COMO FACTORES PRONOSTICOS

En general las metástasis a ganglios linfáticos axilares han sido los parámetros para tomar las decisiones de utilizar terapia adyuvante en pacientes con carcinoma de mama. Desafortunadamente el estatus de los ganglios no tienen un pronóstico predictivo confiable, debido a que del 20 al 30% de los pacientes con ganglios negativos, tendran recaída, estos datos son los que han promovido el desarrollo de nuevos metodos de investigación, sobre todo de los marcadores biológicos asociados al tumor. (6) Actualmente los marcadores pueden ser identificados en cortes histológicos por inmunohistoquímica o por hibndacion in situ demostrando algunas proteínas o enzimas, algunas asociadas a oncogenes o a la actividad proliferativa del tumor

En diversos estudios se han tenido sobre-expresion de proteina p-53 y se menciona que es un fuerte indicador de pronostico en carcinoma de mama, pero los resultados no han sido constantes. (7)

En estudios grandes bien designados de la clinica Mayo Massachussets General Hospital y la University of Texas, Sn Antonio, tienen demostrado que la sobre-expresión de p-53 en carcinoma de mama es un parametro pronostico independientemente importante. El censo de College of America Pathologists, declara que el p-53 es un parametro de clase II. (7)

En el estudio de Bartley y Ross, realizando la validez de p-53 por inmunohistoquímica, concluyen que el p-53 es un factor pronostico en el carcinoma de mama y puede utilizarse en la práctica clinica y ser de gran valor junto con los parametros tradicionales. (8)

En otros estudios los resultados de la expresión de p-53 en los carcinomas invasivos han sido de solo el 13%, siendo una incidencia muy baja para lo que reporta Cattoretti de 45.5% y de 35.6% de Ostrowski. (9) Otros investigadores han reportado que la expresión de p-53 tiene significancia estadística de correlacion con otros factores pronosticos como son la ausencia de formación de túbulos, el grado histológico alto, la ausencia de receptores de estrógeno y un antígeno de alta proliferación celular, que son parámetros que indican un fenotipo agresivo, pero no fue demostrada la asociación entre p-53 y C erbB-2. (10)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Salmón y cols., fueron los primeros en relacionar HER2 (C-erbB-2) con un peor pronóstico, ya que la ampliación del gen HER2 en los casos de carcinoma de mama con ganglios positivos, demostraron una correlación significativa en la reducción del tiempo en la recidiva y disminución de la supervivencia, además el tiempo de supervivencia era de 3 años, en comparación con 6 – 7 años en los tumores que no lo expresan, sin embargo otros estudios han tenido resultados dispares. (8)

Un estudio realizado en Örebro Medical Center Hospital de Suecia, con 100 pacientes con seguimiento de 7 – 11 años. Se incluyeron los miembros de la familia de receptores de factores de crecimiento epidérmico (EGFR), utilizando inmunohistoquímica y PCR, siendo por inmunohistoquímica positivos para C-erbB-2 el 36% , teniendo como resultados que el tamaño tumoral, grado histológico, el estado de los ganglios linfáticos, la fracción de la fase S y el estadio clínico, están asociados significativamente con el periodo libre de enfermedad y la sobrevida, también se demostró una asociación significativa con la expresión de C-erbB-2 (11)

Estudios realizados por F. Wärnberg y cols. de la University Hospital Uppsala, Suecia, estudiaron la expresión de los marcadores tumorales en carcinomas ductales in-situ (CDIS) puros, lesiones mínimamente invasivas y lesiones con ambos componentes, en este estudio se incluyeron 194 de CDIS, 127 de mínimamente invasivo y 305 con ambos componentes. En sus resultados con respecto a la expresión de p-53 y C-erbB-2, fueron más frecuentemente vistas en lesiones CDIS puras que en lesiones invasivas con una significancia estadística comparando a los CDIS y a todas las invasivas de $P < 0.001$ para p-53 y de C-erbB-2 de $P < 0.05$ y las lesiones menos diferenciadas expresaron C-erbB-2 (12)

Anthony S Y Leong y cols. estudiaron 100 casos de carcinoma in-situ con asociación de carcinoma invasor. Analizaron la relevancia de 8 clasificaciones contemporáneas y los sistemas de gradificación del carcinoma in-situ compararon el grado del carcinoma in-situ con el grado de infiltración concurrente. El tamaño tumoral, el estatus ganglionar, los parámetros inmunohistoquímicos en ambas lesiones fueron comparados, incluyendo receptores de estrógenos, de progesterona, C-erbB-2, E-cadherinas, vimentina, Ki67 y p-27. La gradificación nuclear sola o en combinación con el patrón arquitectural y la necrosis, demostraron la mejor correlación con el grado de componente invasivo. Las inmunoreacciones para C-erbB-2 revelaron una correlación substancial ($\kappa=0.748$) entre la expresión de esta proteína en el carcinoma in-situ y el invasor concurrente, también el C-erbB-2 se expresa

TESIS CON
FALLA DE CARGEN

frecuentemente en lesiones de alto grado y también tiene correlación con otras variables de peor pronóstico, como la expresión de p-53, alto grado nuclear y necrosis masiva e inversamente proporcional con el estado de los receptores hormonales. (13)

Muchos estudios han demostrado que la sobreexpresión de HER2 en los casos con ganglios negativos en la mayoría de los casos, los datos indican la aparición de metástasis, algo similar acontece con los carcinomas in situ que se diagnostican por mamografía y que se abordan con tratamiento conservador, tienen un riesgo considerable de recaídas y los que expresan HER2, se asocian a tumores de alto grado, de tipo comedo También Ross y Fletcher, mediante estudios de hibridación in situ por inmunofluorescencia (FISH), revelaron una asociación entre el status de HER2 y el pronóstico

En general es aceptado que la expresión de HER2 es indicativo de mal pronóstico en carcinoma invasivo con ganglios positivos para metástasis pero en los casos con ganglios negativos la correlación ha originado resultados contradictorios

Una de las aplicaciones del HER2, sería la capacidad de predecir la respuesta al tratamiento y orientar en la toma de decisiones

En toda la comprensión de la biología del carcinoma de mama, ha llevado a la identificación de objetivos terapéuticos nuevos Uno de estos es el receptor HER2, un receptor de la familia de los receptores de crecimiento tirosina quinasa La amplificación de HER2, se ha observado en el 20 - 30 % en pacientes con carcinoma de mama

Algunos estudios que utilizan líneas celulares de mama modificados para sobre-expresar HER2, revelaron características de células malignas, aumento en la síntesis de DNA, mayor crecimiento celular, crecimiento independiente de la fijación, tumorigenicidad y potencial metastásico (14)

Estas observaciones y la localización extracelular del receptor, indicaron que HER2 podría ser un objetivo para tratamiento específico, utilizando anticuerpo monoclonal anti-HER2 humanizado recombinante. (8)

En ensayos clínicos se ha demostrado los beneficios de la terapia con Herceptin (trastuzumab), para pacientes con carcinoma de mama que expresan la proteína C-erbB-2. Las ventajas para detección de estas proteínas por inmunohistoquímica sobre el método de FISH es que son más rápidas y económicas para su uso y pueden formar parte de la rutina. (15)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Con el estudio de la biología molecular del carcinoma de mama, se propone que otros marcadores como el P-53 y el HER-2 tienen factores pronósticos individuales, que combinados con los demás factores pronósticos ayudan a tomar decisiones sobre tratamiento y representan también una opción mas de tratamiento antireceptores (terapia génica).

En nuestros casos de mastectomía por carcinoma de mama sin metástasis ganglionar, ¿ tendrán valor de pronóstico la expresión de p-53 y el HER2 como factores pronósticos individuales clínico-patológicos ?

OBJETIVOS:

- Análisis de los tumores que expresen p-53 y HER-2 con todas las variables y comparar el pronóstico con nuestro grupo control que no expresan los marcadores

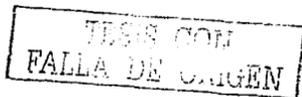
HIPÓTESIS

La expresión de P-53 y HER-2 se observa en aquellos tumores de pacientes que tienen menor sobrevida y menor periodo libre de enfermedad. También tienen relación en aquellos casos que tienen menos respuesta al tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia, así como representan un valor de mal pronóstico individual en el carcinoma de mama.

METODOLOGÍA

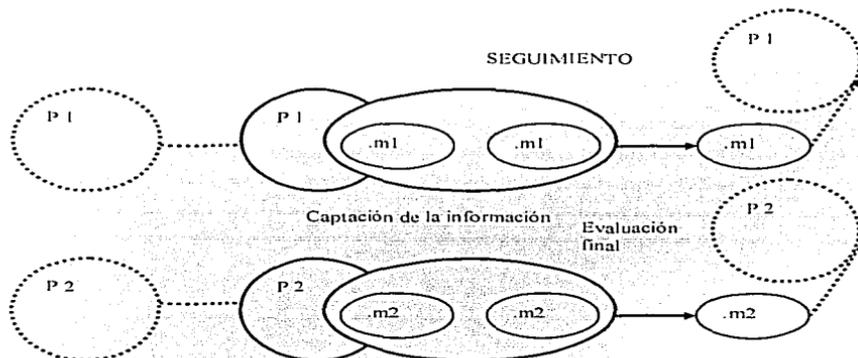
DISEÑO DE LA INVESTIGACION:

Nuestro problema de estudio será de DOS COHORTES COMPARATIVAS, según los criterios de clasificación: que de acuerdo con el periodo en que se capta la información es prospectivo, en donde se estudiarán los casos de 1998 a junio de 2003. De acuerdo con el fenómeno a estudiar será longitudinal, ya que será la evaluación de los carcinomas de mama sin metástasis ganglionar, la expresión de p-53 y HER-2 con la evolución clínica, evaluando las distintas variables en el periodo comprendido del estudio.



Además es comparativo, ya que se pretende evaluar a nuestros casos que expresen el p-53 y el HER-2, con nuestro grupo control que serán aquellos con carcinoma de mama sin metástasis ganglionares, pero que no expresen los marcadores, por último es observacional ya que solo mediremos y describiremos el fenómeno a estudiar. (13,14).

Pasado	Presente	Futuro
La búsqueda de los casos con mastectomía por carcinoma de mama sin ganglios positivos.	Realizar el inmunomarcaje con p-53 y HER-2	La evolución clínica, evaluando las recidivas o muertes, con las distintas variables.



Representación esquemática del diseño de dos cohortes.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

a) Se separarán los carcinomas de mama que expresen p-53 y HER2, de los casos que no expresen, comparando entre estos la sobrevida, periodo libre de enfermedad y respuesta al tratamiento, siendo nuestro grupo control los casos que no expresen p-53 y HER2.

- Se comparará los tumores que expresen p-53 y HER2 según su grado histológico, expresión de receptores hormonales, tamaño tumoral, estadio clínicos y evolución clínica con respecto a recaídas, recidivas y muerte.

b) Se estudiarán todos los casos de carcinoma de mama con mastectomía radical, sin metástasis ganglionares desde 1998 a junio de 2003, de pacientes del HCSAE, PEMEX.

• **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Todas las mastectomías radicales, por carcinoma de mama sin metástasis ganglionar
- Bloques de parafina de la mastectomía que presente buena calidad histológica y que sea representativa del tumor.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Los casos que cuenten con expediente incompleto o con insuficiente información de la evolución.

• **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Los pacientes que no cuenten con expediente clínico de su evolución y los casos que no cuenten con el bloque representativo del tumor
- Los casos enviados para revisión y que no fueron tratados en el HCSAE, PEMEX.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c) Definición de variables

- Variables epidemiológicas:
 - o Sexo; se referirá como F; femenino y M; masculino.
 - o Grupo de edad; la edad expresada en años
 - o Situación ginecológica
 - Premenopáusicas, se utilizará el número 0
 - Postmenopáusicas, se utilizará el número 1
 - Nulípara, se identificará con el número 0
 - Multipara, con el número 1
 - Utilización de hormonales, no con el número 0 y si con el 1.
 - o Historia familiar de carcinoma de mama, no, con el número 0 y si con el 1.
- Variables de diagnóstico clínico
 - o Sospecha por nódulo palpable, se utilizará el número 0.
 - o Sospecha por mastografía, se utilizará el número 1.
- Variables de estadificación
 - o Estadio I se utilizará el número 1.
 - o Estadio II, el número 2
 - o Estadio III, el número 3.
- Variables de la neoplasia
 - o Tamaño tumoral, expresado en centímetros
 - o Grado histológico, se utilizará la escala de Bloom – Richardson, donde se evalúa la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis, asignando grado I (puntaje de 3 a 5), II (6 a 7) y grado III (puntaje de 8 a 9), para su identificación se utilizarán los números 1, 2 y 3 respectivamente.
 - o Variante histológica; referida con su nombre histológico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- o Subtipo histológico; referido con su nombre
 - o Permeación vascular; sin permeación vascular se utilizará el número 0 y con permeación el número 1.
- Variable de la expresión de marcadores moleculares:
 - o Receptores hormonales; los negativos se les dará el número 0 y los positivos con el número 1.
 - o Proteína mutada p-53; la expresión en escala del 1 al 3, de menos del 10%, moderada del 20 % y buena mas del 20% de núcleos.
 - o Receptor del factor de crecimiento HER-2; expresada del 1 al 3, de leve, moderada y buena
- Variables del primer y segundos tratamientos utilizados:
 - o Quimioterapia, quimio
 - o Radioterapia, Radio
 - o Mastectomía radical, cirugía
- Variables en el tiempo del seguimiento
 - o Fecha del diagnóstico
 - o Fecha del tratamiento
 - o Fecha de la última visita de control en oncología
 - o Muerte, recaída o recidiva, con afirmación o negación.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

d) Técnicas y procedimientos

- Se obtendrán los bloques de parafina, con previa identificación por microscopía de luz, del representativo del tumor, para inmunoreacción, utilizando anticuerpos para p-53 y HER2, utilizando testigo para disminuir los índices de error.
- Descripción de la técnica:
 - Se realizarán cortes histológicos del bloque de parafina ya seleccionado a 3 micras, se procederá a desparafinar
- Conforme se obtengan los resultados de la inmunoreacción, vaciar los datos a la hoja de recolección II.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RECURSOS

A. Humanos

- a. Médico residente de patología
- b. 3 médicos patólogos adscritos
- c. 1 médico oncólogo
- d. 3 histotecnólogos
- e. 1 auxiliar técnico de laboratorio

B. Materiales

- a. Histoquinette
- b. Parafina
- c. Refrigerador
- d. Microtomo
- e. Estufa para desparafinar
- f. Incubadora de temperatura
- g. Anticuerpos para p-53 y HER2
- h. Porta y cubreobjetos
- i. Microscopio de luz
- j. Hojas para registro de resultados
- k. Computadora

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- a. Revisión de los libros de archivo de 1998 a junio de 2003.
- b. Anotar y confirmar los diagnósticos histopatológicos con los capturados en el sistema de cómputo.
- c. Vaciar los resultados de carcinomas in situ, invasor sin y con metástasis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- d. Corroborar que los casos de carcinoma in situ y los invasores sin metástasis consten de archivo clínico.
- e. Obtener las variables presentes en el expediente clínico.
- f. Obtener los resultados de los receptores hormonales, las variables que conciernen al tumor.
- g. Obtener los bloques de parafina, seleccionar el que corresponda al tumor y que tenga mejor calidad histológica representativa de la lesión, por microscopía de luz y realizar inmunohistoquímica para P-53 y HER-2.
- h. Vaciar los resultados de la inmunoreacción en la hoja II.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS:

Se revisaron los casos de carcinomas de mama estudiados en el servicio de anatomía patológica de 1998 a junio de 2003, tanto las piezas de mastectomias como laminillas de revisión que contaran con sus bloques celulares en parafina. Fueron un total de 162 casos, se excluyeron 86 que fueron carcinomas de mama con metástasis ganglionares, los restantes 76 casos, fueron carcinomas de mama sin metástasis ganglionares (gráfica 1), de los cuales se eliminaron 33 por falta de expediente clínico o por ausencia del bloque de tejido representativo del tumor. Por lo tanto la muestra que se estudió fue de 43 casos.

De los 43 casos completos incluidos en el estudio tuvieron una distribución por grupo de edad, entre 30 – 40 años, 5 casos (11.36 %), 40 – 50 años, 17 casos (38.6 %), de 50 – 60 años, 6 casos (13.6 %), de 60 – 70 años, 12 casos (27.2 %) y de 70 o más, 4 casos (9.0 %) Con un rango de edad de 34 años el menor y el mayor de 82 años, una media de 48 años.

Con respecto a los datos clínicos que conforman las variables, 15 pacientes fueron premenopáusicas (34.8%), 28 pacientes postmenopáusicas (65.1%) Las nulíparas fueron 4 casos (9.3%) y las multiparas 39 pacientes (90.6%) Ocho pacientes consumían hormonales (18.6%) y 35 no tenían el antecedente (81.3%) Con respecto a los antecedentes familiares de carcinoma de mama, solo 4 casos (9.3%), si tenían el antecedente y 39 pacientes no tenían antecedentes (90.6%)

El abordaje diagnóstico inicial en estas pacientes fue por nódulo mamario palpable en 38 casos (88.3%) y por mastografía 5 casos (11.6%)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

No caso	No Qx	edad	sexo	pre/post menop	nul/multip	uso horm	hist fam	can	odulo/mast	estadio clin.
1	Q03-281	61	F	1	1	0	0	0	0	3
2	Q03-576	53	F	1	1	0	0	0	0	1
3	Q03-756	64	F	1	1	0	0	0	0	1
4	Q03-943	39	F	0	1	0	0	0	0	2
5	Q03-972	59	F	1	1	0	0	0	0	NV
6	Q03-1340	61	F	1	1	0	0	0	0	2
7	Q02-731	45	F	0	1	0	0	0	0	2
8	Q02-810	61	F	1	1	0	0	0	0	2
9	Q02-850	45	F	1	1	0	0	0	0	3
10	Q02-1686	40	F	0	1	1	0	0	0	3
11	Q02-2123	52	F	1	1	0	0	1	1	1
12	Q02-2163	54	F	1	1	0	0	0	0	2
13	Q02-2393	44	F	1	1	1	0	0	0	2
14	Q02-2173	78	F	1	1	0	0	1	2	2
15	Q02-3025	78	F	1	1	0	0	0	0	3
16	Q01-183	39	F	0	1	0	0	0	0	3
17	Q01-492	45	F	0	1	0	1	1	1	3
18	Q01-1014	82	F	1	1	0	0	0	0	2
19	Q01-1036	44	F	0	0	0	0	0	0	2
20	Q01-1355	48	F	0	1	0	0	0	0	2
21	Q01-1445	82	F	1	1	0	0	0	0	2
22	Q01-1850	43	F	0	1	0	1	0	0	3
23	Q01-2140	64	M	1	1	0	0	0	0	3
24	Q01-2505	66	F	1	1	0	0	0	0	2
25	Q00-2408	36	F	0	1	0	0	0	0	2
26	Q00-2730	48	F	1	1	0	0	1	2	2
27	Q00-2841	45	F	0	0	0	0	0	0	1
28	Q99-21	60	F	1	0	0	0	0	0	3
29	Q99-65	55	F	1	1	0	0	0	0	3
30	Q99-585	52	F	1	1	0	0	0	0	3
31	Q99-562	52	F	1	1	1	0	0	0	2
32	Q99-1590	43	F	0	1	1	0	0	0	2
33	Q99-1785	45	F	0	1	0	0	0	0	2
34	Q99-2441	49	F	0	1	0	0	0	0	2
35	Q99-2570	60	F	1	1	0	0	0	0	2
36	Q98-338	44	F	0	1	0	0	0	0	3
37	Q98-830	61	F	1	1	1	0	0	0	2
38	Q98-1194	61	F	1	1	1	0	0	0	2
39	Q98-1513	52	F	1	0	0	0	1	1	1
40	Q98-1592	43	F	1	1	1	0	0	0	2
41	Q98-2377	42	F	1	1	1	1	0	0	3
42	Q98-2487	45	F	1	1	0	0	0	0	3
43	Q98-2607	34	F	0	1	0	1	0	0	3

TESIS COM
FALLA DE ORIGEN

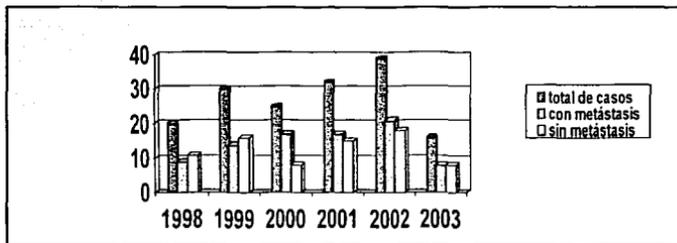
limites qx	tamaño lum.	grado hist	multic	variante hist	patron hist.	perm. vasc.	rec. hormon.
0	1.1	1	0	medular	spc	1	0
0	1.6	2	0	ductal infiltrante	spe	0	0
0	2	1	0	ductal infiltrante	spe	0	0
0	1.5	1	0	ductal infiltrante	comedo/sol	0	0
0	1.5	2	0	ductal infiltrante	spe	0	0
0	3	1	0	apocrino	spe	1	0
0	2	1	0	ductal infiltrante	spe	0	0
0	4	NV	0	ductal infiltrante	spe	0	0
0	4	2	0	ductal infiltrante	spe	1	0
0	1.8	1	0	ductal infiltrante	spe	1	1
0	MICRO	IN-SITU	0	ductal in-situ	spe	0	0
0	2.5	2	0	ductal infiltrante	comedo/sol	0	0
0	1	LOBULI	0	lobulillar	spe	0	1
0	1.3	IN-SITU	bilateral	mixto	come/sol/cri	0	1
0	3	2	no	ductal infiltrante	spe	1	0
0	1	2	bilateral	mixto	spe	0	0
0	NV	2	0	ductal infiltrante	spe	0	0
0	1.7	2	0	ductal infiltrante	spe	1	0
0	2.8	2	0	ductal infiltrante	solido	0	1
0	2.0	2	0	ductal infiltrante	come/sol	1	1
0	2.3	2	0	ductal infiltrante	spe	0	0
0	1.3	3	0	ductal infiltrante	spe	1	0
0	2	1	0	ductal infiltrante	spe	0	1
0	NV	NV	1	ductal infiltrante	spe	0	0
0	1.8	1	0	medular	spe	0	0
0	2.5	2	0	ductal infiltrante	spe	0	0
0	1.8	IN-SITU	0	ductal infiltrante	comedo	0	1
0	4	2	0	ductal infiltrante	spe	0	1
0	1.5	1	0	medular	spe	0	0
0	3	2	0	ductal infiltrante	spe	0	1
0	1	2	0	ductal infiltrante	spe	0	1
0	1.5	2	0	ductal infiltrante	spe	0	0
0	2.5	2	0	ductal infiltrante	come/cri/pap	0	0
0	1.5	2	0	ductal infiltrante	spe	0	0
0	2.5	2	0	PAPILAR	spe	0	1
0	1.6	3	1	ductal infiltrante	spe	0	0
0	2.5	2	1	mixto	spe	0	1
0	3	in-situ	1	ductal in-situ	cribiforme	0	1
0	1.0	2	0	ductal infiltrante	spe	0	0
0	3.5	3	0	ductal infiltrante	spe	0	0
0	1.6	1	0	medular	medular	0	0
0	3	2	0	ductal infiltrante	papilar/neuro	0	0
0	1.5	2	0	ductal infiltrante	spe	0	0

TESIS CON
FALLA DE GREEN

p-53	HERB-B2	tx inicial	tx secud.	fecha dx	fech. 1er tx	f. ultima cons	recal/muer
0	2	cirugia	no	03/02/2003	03/02/2003	24/02/2003	no
0	3	cirugia	quimio	05/03/2003	05/03/2003	28/08/2003	no
0	3	cirugia	hormo	06/02/2003	26/03/2003	31/07/2003	no
1	1	cirugia	quimio	20/03/2003	14/04/2003	28/07/2003	no
3	0	cirugia	quimio	01/04/2003	16/04/2003	25/08/2003	no
2	3	cirugia	quimio	02/06/2003	02/06/2003	28/08/2003	no
0	1	cirugia	quimio/radio	19/02/2002	27/03/2002	26/07/2003	no
3	0	cirugia	quimio/radio	21/02/2002	08/04/2002	05/06/2003	no
0	3	cirugia	quimio/radio	10/04/2002	10/04/2002	22/07/2003	no
2	1	cirugia	quimio/radio	08/07/2002	08/07/2002	14/08/2003	no
1	0	cirugia	no	21/08/2002	21/08/2002	22/04/2003	no
0	3	cirugia	quimio	17/08/2002	26/08/2002	15/03/2003	no
0	1	ci.ugia	quimio/radio	18/09/2002	24/09/2002	02/07/2003	no
0	0	cirugia	homo	11/07/2002	28/08/2002	12/09/2003	no
0	2	cirugia	homo	20/11/2003	02/12/2002	05/08/2003	no
0	2	quimio	cirugia	26/09/2000	04/10/2001	05/06/2003	no
0	0	quimio	cirugia	02/03/2001	25/06/2001	12/08/2003	no
0	2	cirugia	no	07/05/2001	02/05/2001	08/07/2003	no
2	2	cirugia	quimio/rad	16/03/2001	07/05/2001	18/12/2002	no
0	1	cirugia	hormo	01/06/2001	13/06/2001	07/08/2003	no
0	1	cirugia	hormo	01/06/2001	25/06/2001	01/07/2003	no
0	1	quimio	quimio/rad	23/04/2001	10/08/2001	24/07/2003	no
0	0	cirugia	hormo	21/09/2001	21/09/2001	22/05/2003	no
0	3	quimio	cirugia/rad	06/08/2001	20/04/2001	19/06/2003	no
3	3	cirugia	radio	25/09/2000	25/09/2000	27/05/2003	no
0	0	cirugia	quimio	11/12/2000	12/12/2000	02/06/2003	no
0	0	cirugia	hormo	18/10/2000	27/12/2000	20/04/2001	no
0	0	quimio	cirugia/rad	02/09/1998	17/09/1998	27/07/2003	no
1	1	cirugia	radio/hor	15/12/1998	15/12/1998	27/03/2003	recaida
2	0	quimio/rad	cirugia	10/03/1999	10/03/1999	25/11/2002	recaida
0	0	cirugia	hormo	03/03/1999	11/03/1999	28/08/2003	no
1	2	cirugia	radio	06/07/1999	06/07/1999	14/08/2003	no
0	1	cirugia	no	02/06/1999	21/09/1999	12/08/1999	muerte
1	2	cirugia	quimio	21/09/1999	28/09/1999	26/05/2003	no
0	0	cirugia	hormo	18/10/1999	18/10/1999	08/04/2003	no
1	0	cirugia	radio	08/01/1999	28/01/1999	19/08/2003	no
0	0	cirugia	radio	05/03/1998	23/03/1998	11/03/2003	no
0	0	cirugia	no	04/05/1998	04/05/1998	13/05/1998	muerte
1	2	cirugia	radio	27/04/1998	27/04/1998	02/04/2000	muerte
3	0	cirugia	quimio/rad	03/06/1998	03/06/1998	19/08/2003	no
3	0	cirugia	quimio/rad	02/08/1998	16/08/1998	19/06/2003	recaida
1	2	cirugia	quimio/rad	14/07/1998	14/07/1998	29/10/1999	muerte
1	2	quimio	cirugia/rad	12/04/1998	21/05/1998	09/10/2000	recaida

TEJIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TOTAL DE CASOS DE CARCINOMA DE MAMA DE 1998
A JUNIO DE 2003, EN EL SERVICIO DE ANATOMIA
PATOLÓGICA.**

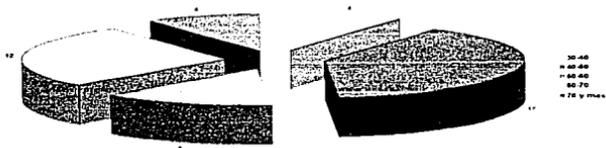


- En total se revisaron 162 casos, de los cuales 86 casos tenían metástasis ganglionares y 76 sin metástasis.

Gráfica 1.

TESIS CON
FALLA DE CARGEN

**DE LOS 76 CASOS SIN METASTASIS, SE ELIMINARON
33 Y LOS CASOS ESTUDIADOS FUERON 43.**

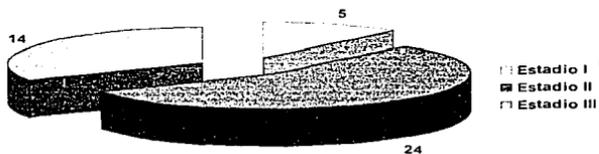


- Distribución por grupo de edades de nuestros casos de estudio

Gráfica 2. La distribución por grupo de edad fue mayor en el grupo de 40 a 50 años. Seguidos del grupo de 60 a 70 años, con media de 53.51 años, mediana de 52 años y una desviación estándar de 12.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISTRIBUCION DE LOS ESTADIOS CLINICOS



Gráfica 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los estadios clínicos de los pacientes, obtenidos de expedientes, se distribuyeron en estadio clínico I, 5 casos (11.6%); estadio II, 24 casos (55.8%) y en estadio III, 13 casos (30.2%) y un caso no se estadificó (2.3 %).

Tabla 1. Distribución de los casos según el estadio clínico en número y porcentaje

No.caso	est clin.	No.caso	est clin.	No.caso	est clin.	No.caso	est clin.
2	1	4	2	1	3	5	NV
3	1	6	2	9	3		
11	1	7	2	15	3		
27	1	8	2	16	3		
39	1	10	2	17	3		
		12	2	22	3		
		13	2	23	3		
		14	2	28	3		
		18	2	30	3		
		19	2	36	3		
		20	2	41	3		
		21	2	42	3		
		24	2	43	3		
		25	2				
		26	2				
		29	2				
		31	2				
		32	2				
		35	2				
		34	2				
		35	2				
		37	2				
		38	2				
		40	2				
Total	5(11.6%)		24(55.8%)		13(30.2%)		1(2.3%)

Esta tabla demuestra que la mayor parte de los casos (24 de 43), fueron estadio clínico II.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las características morfológicas de las neoplasias analizadas, fueron las siguientes:

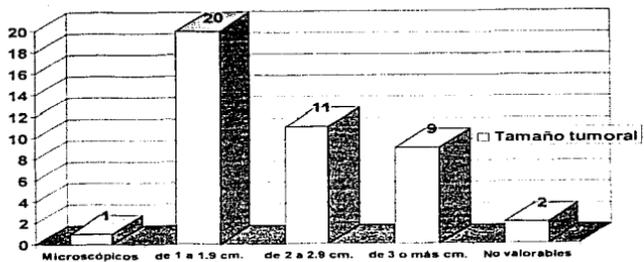
El tamaño tumoral vario desde microscópicos, hasta tumores de 4 cm., distribuidos de la siguiente manera: microscópicos, 1 caso; de 1 a 1.9 cm., 20 casos; de 2 a 2.9 cm., 11 casos; de 3 o mas cm., 9 casos y 2 casos no pudieron ser valorables por quimioterapia previa.

Tabla 2 Distribución de los tamaños tumorales (microscópicos, de 1 a 1.9 cm., de 2 a 2.9 cm., de 3 o mas cm., y los no valorables (NV)

No caso	tam tum	No caso	tam tum	No caso	tam tum.	No caso	tam tum.3	No caso	tam tum.
			1-1.9cm		2-2.9 cm		mas cm		
11	MICRO	1	1.1	3	2	6	3	17	NV
		2	1.6	7	2	8	4	24	NV
		4	1.5	12	2.5	9	4		
		5	1.5	19	2.8	15	3		
		10	1.8	20	2.0	28	4		
		13	1	21	2.3	30	3		
		14	1.3	23	2	38	3		
		16	1	26	2.5	40	3.5		
		18	1.7	33	2.5	42	3		
		22	1.3	35	2.5				
		25	1.8	37	2.5				
		27	1.8						
		29	1.5						
		31	1						
		32	1.5						
		34	1.5						
		36	1.6						
		39	1.0						
		41	1.6						
		43	1.5						
Total	1	Total	20	Total	11	Total	9	Total	2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISTRIBUCION DE LOS TAMAÑOS TUMORALES



Gráfica 4.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El grado histológico se distribuyó de la siguiente manera: grado I, 10 casos; grado II, 23 casos; grado III, 3 casos; carcinomas in-situ, 4 casos; carcinoma lobulillar 1 caso y 2 casos no fueron valorables.

Grado histológico	No de casos
In- situ	4
Grado I	10
Grado II	23
Grado III	3
Lobulillar	1
No valorable	2

El grupo mayor de casos fue del grado II, con 23 casos.

Con respecto a los tumores multicéntricos, solo hubo 4 casos y de los que se presentaron en forma bilateral, fueron 2 casos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las características moleculares observadas en los tumores con respecto a la expresión de los marcadores p-53 y HER-B2 fue la siguiente:

Tabla 3. Número de casos y la gradificación de la expresión de los casos que no expresaron p-53 y los que si expresaron.

No.caso	p-53	No.caso	p-53	No.caso	p-53	No.caso	p-53
1	0	4	1	6	2	5	3
2	0	11	1	10	2	8	3
3	0	29	1	19	2	25	3
7	0	32	1	30	2	40	3
9	0	34	1			41	3
12	0	36	1				
13	0	39	1				
14	0	42	1				
15	0	43	1				
16	0						
17	0						
18	0						
20	0						
21	0						
22	0						
23	0						
24	0						
26	0						
27	0						
28	0						
31	0						
33	0						
35	0						
37	0						
38	0						
Total	25(58.1%)		9(20.9%)		4(9.3%)		5(11.6%)

El valor de p-53 de 0 es negativo, de 1 se expresa en 10%, de 2 en 20% y 3 en mas del 20%.

Considerando que solo los casos que expresan entre 20 y mas del 20%, tienen positividad significativa, solo 9 de 43 casos (20.9%), expresaron en estos porcentajes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4. Número de casos y % de los casos que no expresaron HER-B2 y los que si expresaron.

No.caso	HER-B2	No.caso	HER-B2	No.caso	HER-B2	No.caso	HER-B2
5	0	4	1	1	2	2	3
8	0	7	1	15	2	3	3
11	0	10	1	16	2	6	3
14	0	13	1	18	2	9	3
17	0	20	1	19	2	12	3
23	0	21	1	32	2	24	3
26	0	22	1	39	2	25	3
27	0	29	1	42	2	34	3
28	0	33	1	43	2		
30	0						
31	0						
35	0						
36	0						
37	0						
38	0						
40	0						
41	0						
Total	17(39.5%)		9(20.9%)		9(20.9%)		8(18.6%)

La expresión de HER-B2 de + (1), ++ (2) y +++ (3).

La expresión de Her-B2 es significante cuando la intensidad es de ++ o +++, en los casos hubo 17 de 43 casos que expresaron esta intensidad, este grupo representa un 39.5%, en donde la modalidad de tratamiento se podría modificar con anticuerpo monoclonal (trastuzumab).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se correlacionó la expresión de p-53 y HER-B2 con algunas variables como estadio clínico, grado histológico y expresión de receptores hormonales.

Tabla 5. Con respecto a la inmunoexpresión de los anticuerpos y el estadio clínico.

Grupo control (p-53 negativo)

Grupo en estudio (p-53 positivos)

No caso	p-53	estadio clin	Total	No caso	p-53	estadio clin	Total
2	0	1		11	1	1	
3	0	1		39	1	1	2
27	0	1	3	4	1	2	
7	0	2		29	1	2	
12	0	2		32	1	2	
13	0	2		34	1	2	4
14	0	2		36	1	3	
18	0	2		42	1	3	
20	0	2		43	1	3	3
21	0	2		No caso	p-53	estadio clin.	
24	0	2		6	2	2	
26	0	2		10	2	2	
31	0	2		19	2	2	3
33	0	2		30	2	3	1
35	0	2		No caso	p-53	estadio clin	
37	0	2		8	3	2	
38	0	2	14	25	3	2	
1	0	3		40	3	2	3
9	0	3		41	3	3	1
15	0	3		5	3	NV	1
16	0	3					
17	0	3					
22	0	3					
23	0	3					
28	0	3	8				

Los casos que expresan 2 o 3 de intensidad para p-53 fueron 9 de 43 casos positivos y están en estadio clínico de II y III, mas el caso que no se valoro estadio clínico.

TESTES CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 6. Comparación de el grupo control con el grupo en estudio, con respecto a la expresión de HER-B2 + (1), ++ (2), +++ (3) y 0 si es negativo, según el estadio clínico, (NV) no valorable.

Grupo control (HER-B2 negativos)

Grupo en estudio (HER-B2 positivos)

No. caso	HERB-B2	estadio clin.	Total	No. caso	HERB-B2	estadio clin.	total
5	0	NV	1	4	1	2	
11	0	1		7	1	2	
27	0	1	2	10	1	2	
8	0	2		13	1	2	
14	0	2		20	1	2	
26	0	2		21	1	2	
31	0	2		29	1	2	
35	0	2		33	1	2	8
37	0	2		22	1	3	1
38	0	2		No. caso	HERB-B2	estadio clin.	
40	0		8	39	2	1	1
17	0	3		18	2	2	
23	0	3		19	2	2	
28	0	3		32	2	2	3
30	0	3		1	2	3	
36	0	3		15	2	3	
41	0	3	6	16	2	3	
				42	2	3	
				43	2	3	5
				No. caso	HERB-B2	estadio clin.	
				2	3	1	
				3	3	1	2
				6	3	2	
				12	3	2	
				24	3	2	
				25	3	2	
				34	3	2	5
				9	3	3	1

De los casos que expresan significativamente el anticuerpo (2 o 3), fueron 17 casos, 14 de estos fueron estadio II y II. Solo 3 casos fueron estadio I, por lo que se expresó en mayor número en estadio clínicos avanzados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 7. Relación entre la expresión de p-53 y HER-B2, con el grado histológico.

No.caso	p-53	grado hist.	Total	No caso	HERB-B2	grado hist.	Total
14	0	IN-SITU		11	0	IN-SITU	
27	0	IN-SITU		14	0	IN-SITU	
38	0	in-situ	3	27	0	IN-SITU	
1	0	1		38	0	IN-SITU	4
3	0	1		23	0	1	
7	0	1		41	0	1	2
23	0	1	4	5	0	2	
2	0	2		17	0	2	
9	0	2		26	0	2	
12	0	2		28	0	2	
15	0	2		30	0	2	
16	0	2		31	0	2	
17	0	2		35	0	2	
18	0	2		37	0	2	8
20	0	2		36	0	3	
21	0	2		40	0	3	2
26	0	2		8	0	NV	1
28	0	2		4	1	1	
31	0	2		7	1	1	
33	0	2		10	1	1	
35	0	2		29	1	1	4
37	0	2	15	20	1	2	
22	0	3		21	1	2	
24	0	NV	1	33	1	2	3
13	0	LOBULI	1	22	1	3	1
11	1	IN-SITU	1	13	1	LOBULI	1
4	1	1		1	2	1	1
29	1	1	2	15	2	2	
32	1	2		16	2	2	
34	1	2		18	2	2	
39	1	2		19	2	2	
42	1	2		39	2	2	
43	1	2	5	42	2	2	
36	1	3	1	43	2	2	
6	2	1		32	2	2	8
10	2	1	2	3	3	1	
19	2	2		6	3	1	
30	2	2	2	25	3	1	3
25	3	1		2	3	2	
41	3	1	2	9	3	2	
5	3	2	1	12	3	2	
40	3	3	1	34	3	2	4
8	3	NV	1	24	3	NV	1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 7.1 Resumen de la tabla 7. Expresión del Her-B2 y de P-53 en relación con el grado histológico.

Her-B2 y grado histológico	p-53 y grado histológico.
0/4 in situ Her-B2	1/4 casos in situ, fueron p-53 positivos
4/10 grado I fueron Her-B2 positivos	4/10 casos grado I, fueron p-53 positivos
14/ 23 grado II fueron Her-B2 positivos *	7/23 casos grado II, fueron p-53 positivos
1/3 grado III, fueron Her-B2 positivos	2/3 casos grado III, fueron p-53 positivos.

*El Her-B2 fue positivo en 14 de 23 casos con grado histológico II y de estos, 11 fueron 2 o 3 cruces

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 8 Relación de la expresión de p-53 y Her-B2 con el tamaño tumoral.

No caso	p-53	tamaño tum.	Total	No caso	HERB-B2	tamaño tum. MICRO	Total
1	0	1.1		11	0		1
2	0	1.6		5	0	1.5	
13	0	1		14	0	1.3	
14	0	1.3		27	0	1.8	
16	0	1		31	0	1	
18	0	1.7		36	0	1.6	
22	0	1.3		41	0	1.6	6
27	0	1.8		23	0	2	
31	0	1	9	26	0	2.5	
3	0	2		35	0	2.5	
7	0	2		37	0	2.5	4
12	0	2.5		8	0	4	
20	0	2.0		28	0	4	
21	0	2.3		30	0	3	
23	0	2		38	0	3	
26	0	2.5		40	0	3.5	5
33	0	2.5		17	0	NV	1
35	0	2.5		4	1	1.5	
37	0	2.5	10	10	1	1.8	
9	0	4		13	1	1	
15	0	3		22	1	1.3	
28	0	4		29	1	1.5	5
38	0	3	4	7	1	2	
17	0	NV		20	1	2.0	
24	0	NV	2	21	1	2.3	
11	1	MICRO	1	33	1	2.5	4
4	1	1.5		1	2	1.1	
29	1	1.5		16	2	1	
32	1	1.5		18	2	1.7	
34	1	1.5		32	2	1.5	
36	1	1.6		39	2	1.0	
39	1	1.0		43	2	1.5	
43	1	1.5	7	2	3	1.6	7
42	1	3	1	19	2	2.8	1
10	2	1.8	1	15	2	3	
19	2	2.8	1	42	2	3	2
6	2	3		25	3	1.8	
30	2	3	2	34	3	1.5	2
5	3	1.5		3	3	2	
25	3	1.8		12	3	2.5	2
41	3	1.6	3	6	3	3	
8	3	4		9	3	4	2
40	3	3.5	2	24	3	NV	1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 9. La relación entre la expresión de receptores hormonales (estrógenos o progesterona) y los marcadores p-53, HER-B2, estadio clínico, edad y el estado menopausico.

No.caso	p-53	HERB-2	rec.hormon	estadio clin	edad	Pre/postmen.
1	0	2	0	3	61	Postmen.
2	0	3	0	1	53	Postmen.
3	0	3	0	1	64	Postmen.
4	1	1	0	2	39	Premen
5	3	0	0	NV	59	Postmen
6	2	3	0	2	61	Postmen.
7	0	1	0	2	45	Premen
8	3	0	0	2	61	Postmen
9	0	3	0	3	45	Postmen.
10	2	1	1	2	40	Premen.
11	1	0	0	1	52	Postmen
12	0	3	0	2	54	Postmen
13	0	1	1	2	44	Postmen
15	0	2	0	3	78	Postmen
16	0	2	0	3	39	Premen
18	0	2	0	2	82	Postmen
19	2	2	1	2	44	Postmen.
20	0	1	1	2	48	Premen.
21	0	1	0	2	82	Postmen
22	0	1	0	3	43	Premen
24	0	3	0	2	66	Postmen
25	3	3	0	2	36	Premen

Con respecto a la evolución de las pacientes, analizando los expedientes en retrospectiva se encontró que 8 casos tuvieron recaída o muerte, 7 expresaron p-53 y 6 expresaron HER-B2, en distintos porcentajes, solo un caso no expresó ningún marcador

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

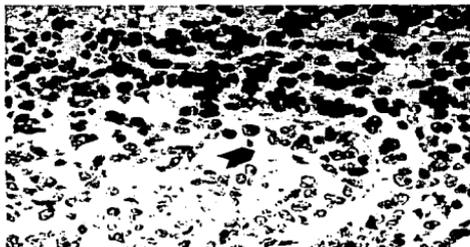


Fig 1. Expresión nuclear de más de un 20% de p-53
(Cabeza de flecha)

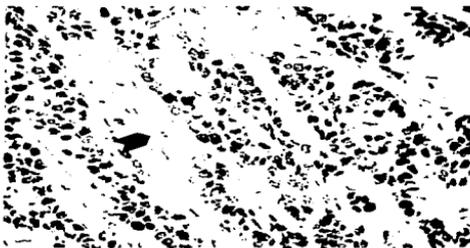


Fig 2. Expresión nuclear de un 20% de p-53
(Cabeza de flecha)



Fig.3. Expresión nuclear de menos de 10% de p-53
(Cabeza de flecha)

TEL. CON
FALLA DE ORIGEN



Fig. 4. Expresión de membrana celular de HER-B2 de +++
(Flecha)

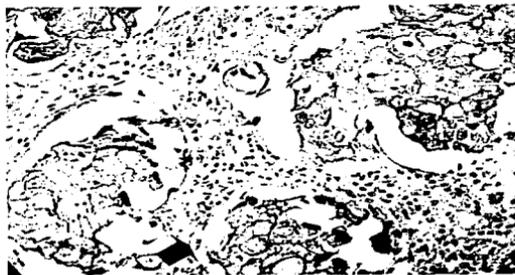


Fig 5 Expresión en membrana celular de HER-B2 de +++
(Flecha)

TESIS CON
FALLA EN ORIGEN



Fig 6. Expresión de HER-B2 en un carcinoma ductal de tipo comedo



Fig 7. Expresión de HER-B2 en un carcinoma ductal de tipo cribriforme.

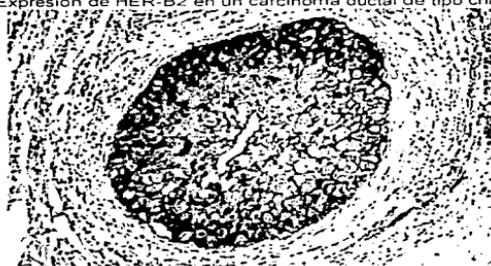


Fig 8. Expresión de HER-B2 en carcinoma ductal de tipo sólido.

ANALISIS ESTADISTICO

La media de edad fue de 53.51 años, la mediana de 52 años y una desviación estándar de 12.

La evaluación de p-53 con la evolución clínica, si presentaron recaída o muerte, no tuvo significancia estadística, con una X² de 0.56 y con respecto a la expresión de Her-B2, la X² fue de 0.59.

La comparación de p-53 con el estadio clínico, el 58.1% no expresaron p-53 y la mitad de estos están en estadio II, el valor de X² fue de 0.38. Ahora la expresión de Her-B2 con el estadio clínico, el 50% de los casos expresaron Her-B2 y el valor de X² fue de 0.64.

La comparación del tamaño tumoral de 1 a 1.9 cm., que fueron los más frecuentes tuvieron una relación con p-53 de $\chi^2 = 0.64$ y con respecto a Her-B2 la $\chi^2 = 0.31$.

DISCUSION

El estudio de la expresión de los marcadores tumorales como es p-53, HER-B2, receptores hormonales y todas las variables tanto clínicas como histológicas, son importantes para evaluar mejor el pronóstico de las pacientes y planear el mejor tratamiento.

Con respecto al estadio clínico, las neoplasias que expresaron p-53 como HER-B2 se encontraban en estadio II y III.

La expresión de p-53 y HER-B2 con respecto al grado histológico y tamaño tumoral, la mayoría de los tumores con grado histológico II y tamaño tumoral de 1 a 3 cm., expresan estos marcadores.

Existe una relación inversa con respecto a la expresión de los marcadores tumorales y receptores hormonales, ya que el mayor porcentaje de los tumores que expresan p-53 y HER-B2, no tienen receptores hormonales, como se ha reportado en la literatura.

TEMA CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- La mayoría de los tumores 40 de 43, fueron lesiones palpables, mayores de 1 cm., y menores de 4 cm., aún sin ganglios positivos.

- También 38 casos de los 43, se diagnosticaron por nódulo palpable y solo 5 por mastografía, siendo nuestra población cerrada, deben diagnosticarse un porcentaje mayor por mastografía y en estadios clínicos iniciales.

- Nuestro grupo mas afectado es en edad productiva de 40 a 50 años y que representan el 38.6 %.

- El estadio clínico II fue el mas frecuente con un 55.8%.

- La expresión de p-53 en un porcentaje de 20 % o mas, fueron 9 casos de 43 y son el 20.9 %.

- La expresión de Her-B2 con un aintensidad de + + y + + +, hubieron 17 casos de 43 y son el 39.5%.

- El grupo de estudio de 1998 a 1999 es pequeño, pero de los 8 casos que presentaron recaída o muerte, 7 fueron p-53 positivos y 6 casos expresaron Her-B2. Es decir que los pacientes del 2000 al 2003, han tenido buena evolución pero el periodo de seguimiento es corto, se espera que los pacientes que expresaron Her-B2 y p-53 se les de mejor seguimiento.

TESIS
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA:

1. Patología estructural y funcional. Robbins.
2. Breast Tumors AFIP
3. Anatomía humana, Latarjet, 2ª ed., Vol 2, 1990
4. Tumors of Breast Rossen's. 2000.
5. American Cancer Society, 2001
6. p-53 quantitative immunocytochemical analysis in breast carcinomas. Human Pathology Vol 26 No 2 (February 1995
7. Validation of p53 immunohistochemistry as a Prognostic Factor in Breast Cancer in Clinical Practice. Arch Pathol Lab Med Vol 126, April 2002.
8. European Journal of Cancer. Septiembre de 2001.
9. Relationship between p53 expression and other prognostic factors in human breast carcinoma, an immunohistochemical study. Anatomic Pathologyseptember 1993
10. An immunohistochemical study of p53 with correlations to histopathological parameters, c-erbB-2, proliferating cell nuclear antigen, and prognosis. Human Pathology, Vol 26, No 3 (march 1995)
11. EGFR family expression in breast carcinomas. C-erbB-2 and c erbB-4 have different effects on survival. J Pathol 2002, 196 17-25
12. Tumor markers in breast carcinoma correlate with grade rather than with invaasiveness. British Journal of Cancer 2001, 85 (6), 859-874
13. Biologic markers in ductal carcinoma in situ and concurrent infiltrating carcinoma. Am J Clin Pathol 2001 115 709-718
14. Improved quantitation of HER-2/neu gene copy number in breast tumor-derived DNA samples. Anatomic Pathology/Vol 100 No 4, October 1993.
15. A formalin-Fixed, paraffin-processed cell line standard for quality control of immunohistochemical assay of HER-2/neu expression in breast cancer, AM J CLIN Pathol 2002, 117 81-89

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

16. Epidemiología clínica, 2a. Ed. Moreno Altamirano, 1994
17. El protocolo de investigación, Méndez Ramírez I. 2ª ed. 1997.
18. Oncology. International Journal of Cancer Research and treatment.
October 2001.
19. Diagnostic surgical pathology, 3ª. Ed. Sternberg, 2001.

TESIS CON
FALLA DE CARGEN

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA