



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**Receptores Hormonales, HER 2/ neu y p53 en
1027 Pacientes Mexicanas con Cáncer de Mama.**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DRA. BRENDA E. CRABTREE RAMIREZ

ASESOR: DR. GUILLERMO OLIVARES BELTRAN.

PROFESOR TITULAR DE CURSO: DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ



México, D. F.

2004



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



Dr. José Javier Elizalde
Jefe del departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital A.B.C.



Dr. Francisco Moreno Sánchez
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Hospital A.B.C.



Dr. Guillermo Olivares Beltrán
Asesor de Tesis
Jefe de Oncología Médica, Centro Médico La Raza.
Médico adscrito, Hospital A.B.C.

Quisiera dedicar este trabajo a mi padre, Jaime A. Crabtree, por ser para mí el mejor ejemplo de lo que es el amor al trabajo, la dedicación, honradez, esfuerzo y superación; por su alegría, optimismo y juventud eterna, pero sobre todo, por enseñarme que cada día se puede aprender a ser mucho mejor persona. Gracias papá, porque un día estabas muy lejos y ahora estás tan cerca de mi corazón. Gracias, te adoro y admiro profundamente.

Agradecimientos:

A la vida.

A mi madre, Patricia Ramírez, por su amor incondicional, por hacerme una persona fuerte e independiente desde pequeña y enseñarme a decir la verdad sin miedo, gracias con todo mi amor siempre.

A mis hermanos: Lorena, Ursula y Herby, que son simplemente mi más grande orgullo y fuente de alegría; gracias infinitamente, no tengo palabras.

A José Antonio Alvarez. Gracias por todo lo que eres; porque contigo volví a creer que definitivamente, el mejor motor en mi vida es el amor. Por hacerme tan feliz desde que estamos juntos. Gracias por permitirme ser tu amiga y compañera, ahora que eres simplemente esencial en mi vida. Te amo ∞.

A Cecilia Sarabia, con todo mi cariño. Gracias, porque con tu aparición en mi vida he tenido la fortuna de tener a una tercera familia hermosa. Gracias por todo tu apoyo de siempre.

A Marta Lahoz, Ximena López, Erika Félix, Lissie Pérez- López, María Gómez-Palacio, Yvette Neme: mejores amigas, compañeras de vida. Por lo que hemos reído y llorado; por todo lo que aún nos falta por compartir.

A Rodrigo de la Peza, Gerardo Román, Carlos García, Ricardo Alba, Walter Loch, Alex Mtz, Alex von Bertrab: Gracias por ser mis hermanos.

Gracias a mis maestros que han sido mi guía en el camino de la medicina, pero sobre todo por su gran calidad humana: Dr. Mariano Ramírez Degollado (QEPD), Dra. Gabriela Frías, Dr. José Halabe, Dr. Lira Puerto, Dr. Israel Lerman, Dr. Julio Sandoval, Dr. Víctor Angel, Dr. Pizzuto, Dr. Arturo Gómez, Dr. Lupi, Dr. Juan Canoso, Dra. Mary Carmen Amigo, Dr. Fernando Holguín, Dr. Morales Polanco, Dr. Jacobo Kelber, Dr. Gustavo Sánchez, Dr. Carlos Cantú, Dr. Barinagarmentería. Al Dr. Andrés Guevara con mucho cariño, Dr. Calor Ortiz, Dr. Alonso Riestra, Dr. Samuel Rivera. Finalmente y muy en especial gracias al Dr. Fracisco Moreno: eres muy importante para mí.

A Héctor Montiel, el mejor amigo que se puede tener, te quiero muchísimo: gracias por toda tu alegría inagotable y apoyo incondicional.

A Guillermo Olivares: por ayudarme en esta "aventura" de hacer una tesis y descubrir con ello, la valiosa persona que eres. Muchas gracias, con todo mi cariño y respeto.

A mis compañeros: Edgar Vázquez, Fernando Videgaray, Pilar Prieto, Carlos Meraz, María Gómez-Palacio, Alberto Tejero, Cynthia Portal, Ana Paula Pérez, Marcela Martínez, Jacobo Lester, Gabriela Fernández, Andrés Hagermann, Esteban de Icaza y muy especialmente a Oscar Hernández. A la generación espontánea (La Neme, Fer, Luis, Mariana, Palemon, Marcia, Jesse, Paco, Pepe, Oded y Armando) por enseñarme tanto: su gran amor a la medicina, su alegría y gran capacidad profesional; gracias por la amistad. A Luis E., gracias por acompañarme tantos años ya, te admiro, quiero y respeto mucho. A mis niños: Joyita y Pauletto (mentes brillantes), Lalito, Eliel, Rubens y especialmente a mis amigas Lirio, Gaby y Karina, por su gran alegría, las quiero muchísimo!; Armando Muñoz, Daniel Asz, Irma Hoyo, Gaby Altamirano, Raquel Mendoza, Manuel Solano, Luis Alvarez, Ofelia Reyes y Julián Sosa. A Jaime Valdés

por su amistad. A todos los internos, especialmente a Manuel Zorrilla, por el gran ejemplo que no da. A mis alumnos de La Salle. A mis compañeros de libres, especialmente a Julio González. A todos, mil gracias por acompañarme estos maravillosos años de residencia.

A las enfermeras, especialmente las del tercer piso. Por el gran equipo que formamos juntos.

Al servicio de patología por toda su ayuda y apoyo, especialmente al Dr. Carlos Ortiz, la Dra. Hidalgo, la Dra. Teresita Cuesta y Sonia Pacheco.

Por último, y no por eso menos importante, gracias a los enfermos que son las personas que se han encargado de hacerme ver día a día, que he escogido la mejor profesión para mí. Me han enseñado lo que es el amor al servicio, al trabajo y al estudio. Me han dado las más grandes lecciones de vida: buenas y malas. Con ellos he entendido el verdadero significado de lo que es la muerte y el sufrimiento, pero sobre todo, el gran valor que tiene la vida, mi vida. Por todo eso, GRACIAS con todo mi amor y profundo respeto.

INDICE

I.	Introducción.....	7.
Ia.	Factores pronósticas y predicativas del cáncer de mama.....	9.
II.	Fundamento.....	15.
III.	Material y Método.....	16.
IV.	Resultados.....	18.
IVa.	Tabla 1 y 2.....	20.
V.	Discusión.....	21.
VI.	Conclusiones.....	25.
VII.	Bibliografía.....	26.
VIII.	Anexo.....	31.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Brenda Eloisa
Cabrera Ramírez
FECHA: 20/09/04
FIRMA: [Firma]

Introducción.

El cáncer de mama representa un gran problema de salud pública, ya que es el cáncer más frecuente en el género femenino a nivel mundial. En los países en desarrollo, se cree que la frecuencia es menor que en los países industrializados, sin embargo, se ha observado que la incidencia ha ido en aumento, nuestro país no es la excepción, puesto que en 1998 se reportó una frecuencia del 11% de las mujeres con cáncer y aumentó al 18% para el año 2000¹. En los Estados Unidos de América se ha estimado una incidencia aproximada de 200,000 casos de cáncer de mama por año y representa el 31% de los casos nuevos de cáncer en las mujeres estadounidenses y el 15% de la mortalidad en mujeres relacionadas a enfermedad oncológica². Su frecuencia anual a nivel mundial ha ido en aumento desde 1970 y esto se cree que está relacionado a una mayor conciencia del problema de salud pública y va de la mano de la aplicación efectiva de medidas de escrutinio, lo que coincide con una disminución en la mortalidad por esta causa.

La relación entre cáncer de mama y la influencia hormonal data de 1896, cuando Sir George Thomas Beatson (1848- 1933) de Escocia, publicó en la revista Lancet un caso de disminución de tamaño de carcinoma de glándula mamaria después de la realización de ooforectomía bilateral³. En 1947 Bittner, demostró el papel de las hormonas, específicamente los estrógenos, en la etiología del cáncer de mama en ratones experimentales⁴. En 1982 Henderson y colaboradores describieron la asociación de algunas enfermedades malignas a hormonas, tales como mama, próstata, endometrio, ovario y tiroides, principalmente⁵. A diferencia de otros cánceres, en los que se han descrito sustancias químicas o ciertos virus como agentes etiopatogénicos o fenómenos desencadenantes de la enfermedad, los tumores relacionados a hormonas tienen un mecanismo muy diferente en cuanto a su carcinogénesis: las hormonas tanto endógenas como exógenas promueven la

proliferación celular, así como el aumento en la división celular, por medio de la estimulación para la producción de diversos factores de crecimiento, lo cual da oportunidad a los errores genéticos que representan la fase iniciadora de la enfermedad. Existe evidencia de que los estrógenos son los agentes hormonales directamente relacionados con el desarrollo del cáncer de mama en los humanos⁶. La presencia simultánea de la progesterona (RPr) como parte de la fisiopatogenia, se ha explicado por su contribución en el incremento de índice de replicación celular originada por los estrógenos. Desde hace mucho tiempo sabemos que la naturaleza del cáncer de mama es considerado estrógeno-dependiente y se ve reflejada en su comportamiento en cuanto a la incidencia de acuerdo a la edad: se incrementa al inicio de la edad adulta y llega a una meseta una vez que ha pasado la menopausia a partir de los 55 años **Fig. 1**. Por otro lado, los estados de hiperestrogenismo persistente se han considerado como factores de riesgo para el cáncer de mama: la menarca temprana, menopausia tardía, nuliparidad, no lactancia, uso de hormonales, ya sea anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal de manera prolongada, entre otros. El bloqueo hormonal por medio de medidas terapéuticas antiestrogénicas como con el uso de tamoxifeno (antiestrógeno no esteroideo), así como los inhibidores de LHRH, han cambiado la historia natural de la enfermedad y en la actualidad son una herramienta terapéutica clave y probablemente preventiva, en las pacientes con cáncer de mama.

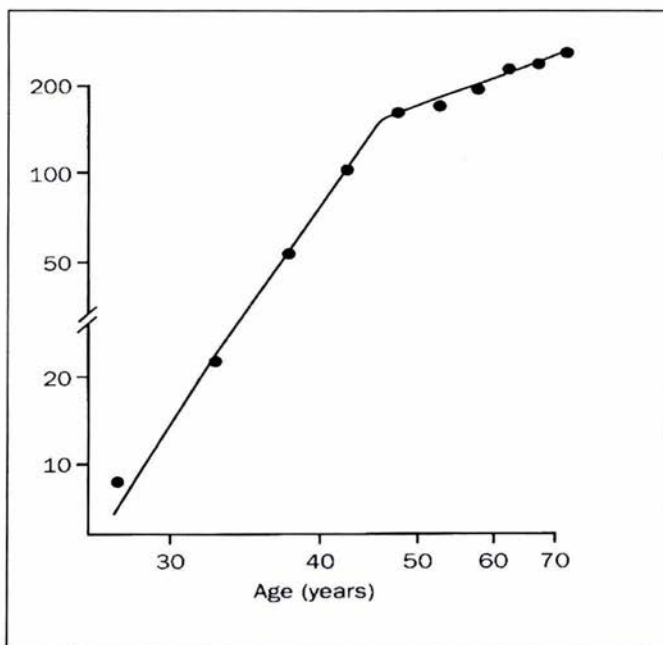


Fig. 1: Incidencia de Cáncer de Mama en mujeres estadounidenses de acuerdo a la edad (índice por 100,000). *Thrid National Cancer Survey, Nacional Cancer Institute, 1969- 1971.*

Factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama.

En el pasado, el establecer el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama, era meramente académico, ya que no determinaba la conducta terapéutica. Sin embargo, a lo largo de los años, se han podido determinar varios factores y marcadores pronósticos que determinan cual es la mejor estrategia terapéutica para cada caso en particular. Sabemos, que de los factores de mal pronóstico más

estudiados en el cáncer de mama, es la presencia de ganglios positivos al momento del diagnóstico, no obstante, el 30% de las pacientes con ganglios negativos morirán a causa de la enfermedad y el 70% sobrevivirá, ambos sin tratamiento adyuvante. Por lo anterior, se ha tenido particular interés en el estudio de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos, de tal modo que en estos casos los marcadores moleculares han cobrado una importancia determinante para su conducta terapéutica.

Es importante establecer la diferencia entre un marcador con valor pronóstico, de un marcador con valor predictivo, ya que el primero nos da información sobre la evolución de un paciente al momento del diagnóstico, independientemente del tratamiento, mientras que el segundo, nos da la capacidad de saber la probabilidad de respuesta terapéutica ante una modalidad terapéutica establecida ⁷. Por ejemplo, la presencia de ganglios positivos tiene un valor pronóstico adverso, mientras que la presencia de receptores hormonales, específicamente los receptores de estrógenos (RE), nos hablan de la capacidad de respuesta ante la terapia endócrina, pudiéndose evitar en ciertos casos, la terapia citotóxica.

Actualmente, sabemos que la sobre expresión del gen HER 2/neu, el cual es un gen que codifica para un receptor transmembrana de la familia de los factores de crecimiento epidermoide y que favorece la replicación celular en el cáncer de mama, tiene un valor pronóstico desfavorable, y probablemente también un valor predictivo con el advenimiento de la terapia biológica (anticuerpo monoclonal llamado tratuzumab). Otro marcador molecular muy estudiado en el cáncer de mama es la mutación del gen p53 (nucleoproteína que tiene un papel supresor de crecimiento celular) sin embargo, su valor pronóstico es aún de gran controversia. Se han creado guías (*American Society of Clinical Oncology, ASCO*, última en el año 2000) para el uso e implicación de la determinación de marcadores moleculares en el cáncer de mama ⁸, siendo los receptores hormonales y la sobre expresión del gen HER 2/neu los

únicos recomendados para establecer la conducta y abordaje de los pacientes con cáncer de mama. Por otro lado, en cuanto a la determinación de p53, DNA por citometría de flujo y la cadepsina no existen estudios aún que fundamenten su uso, por lo que no lo recomiendan.

La sobre expresión del gen HER2/neu se presenta en el 15 al 30% de los tumores mamarios invasores y se ha visto asociado a factores de mal pronóstico ya conocidos como el grado histopatológico del tumor, el tamaño y el grado de infiltración ganglionar ⁹. Aunque existen estudios que no confirmen lo anterior, la gran mayoría han coincidido en su valor pronóstico desfavorable en pacientes que con ganglios positivos ^{10, 11}. Otra asociación frecuentemente reportada ha sido la alta prevalencia de RE y RPr negativos y la sobre expresión del gen HER 2/neu, en pacientes con tumores con afección a ganglios axilares, en donde se ha sugerido que esta última representa un factor de mal pronóstico independiente para la supervivencia y periodo libre de enfermedad ¹⁰. Sabemos además, que aquellos pacientes con sobre expresión del gen HER 2/neu se han relacionado en algunos estudios, con una mala respuesta a terapia endócrina, específicamente con tamoxifeno, aún en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos.

Por otro lado, en aquellos tumores con ganglios negativos su valor pronóstico ha sido controversial, sin embargo, se han publicado múltiples trabajos en los que se ha demostrado su utilidad como factor pronóstico desfavorable en ciertos subgrupos de tumores con ganglios negativos ^{12, 13}. Además, se ha observado que en pacientes con sobre expresión del oncogén HER2/ne, la respuesta a tratamiento se ha visto favorecida en quimioterapias basadas en antraciclinas, así como a la terapia inmunomoduladora a base de trastuzumab (bloqueador del receptor HER2/neu). En resumen, podemos decir que la sobre expresión del gen HER2/neu se relaciona con un pronóstico desfavorable en cuanto a la supervivencia y periodo libre de enfermedad, así como en la frecuencia en la recurrencia en pacientes con tumores con ganglios

positivos. En pacientes con ganglios negativos, aún se requieren de más estudios para demostrar la utilidad de este como factor predictivo en cuanto a la terapia adyuvante y biológica.

En cuanto a la mutación del gen p53, sabemos que se ha reportado en el cáncer de mama en un 20 a 50% de los casos, sin embargo se ha observado con mayor frecuencia en aquellas pacientes con antecedentes familiares y/o en el síndrome de Li- Fraumeni, que en los casos esporádicos. Muchos estudios han afirmado que su presencia es un factor de mal pronóstico independiente en cuanto al periodo libre de enfermedad y la sobrevida, tanto en tumores con ganglios positivos como negativos ^{14, 15}. Sin embargo, esto no se ha podido confirmar en otros estudios ¹⁶, o bien, como recientemente se han descrito, sólo en asociación con la sobre expresión del gen HER2/neu ¹⁷. Otros estudios se han enfocado a evaluar su valor predictivo y algunos autores han concluido que su presencia está asociada a una resistencia a tratamiento quimioterapéutico y con radioterapia. Por todas las controversias encontradas hasta ahora, su determinación, así como su utilidad pronóstica o predictiva, aún no está validada como se ha mencionado previamente.

La importancia pronóstica de la determinación de receptores hormonales ha estado sometida a gran debate durante muchos años ¹⁸. Aún así, en la actualidad se ha establecido que deben solicitarse de manera rutinaria en la evaluación del cáncer de mama, sobre todo, como ya se mencionó, por su valor predictivo en cuanto a la posibilidad de respuesta a tratamiento endócrino, inclusive en pacientes premenopáusicas, en las que se ha observado una frecuencia de receptores hormonales positivos hasta en un 60% ^{19, 20}. Se ha visto que aquellas mujeres que tienen tumores con RE positivos, el uso de tamoxifen se ha asociado con una reducción en el riesgo de recurrencia de hasta el 50% y de mortalidad de 28%; en aquellas pacientes en las que no se ha determinado su estado en cuanto a los

receptores hormonales, la reducción en el riesgo de recurrencia es del 37% y de la mortalidad del 21% y finalmente en aquellas con tumores con RE negativos, no se ha encontrado ningún beneficio en la recurrencia ni en mortalidad. Por todo lo anterior, su determinación es de suma importancia. Por otro lado se ha observado que las pacientes con tumores de mama en etapas tempranas con RE positivos que no han recibido terapia sistémica tienen un 5 a 10% menor probabilidad de recurrencia que aquellas que tienen ER negativos. Esto último se ha explicado por medio de la teoría de que el estatus de receptores hormonales habla del índice de crecimiento tumoral y no de capacidad metastásica ²¹. Los receptores hormonales se han visto con mayor frecuencia en las pacientes de mayor edad ²² y por alguna razón no bien establecida, pueden predecir los sitios más probables de metástasis, ya que se ha visto que los pacientes con RE positivos tienden a metastatizar con mayor frecuencia a hueso, tejidos blandos y sistema genitourinario, mientras que los RE negativos suelen invadir cerebro, hígado, lo cual se asocia a una menor supervivencia ²³.

La determinación de los receptores hormonales se puede realizar por múltiples métodos, sin embargo los más utilizados son el análisis bioquímico con carbón dextrán que fue inicialmente el método más empleado, sin embargo en la actualidad, la determinación por inmunohistoquímica es el método de elección, ya que se puede realizar en tejido incluido en parafina, lo cual implica que pueden ser muestras de más de una década de existencia y requiere para su determinación de una cantidad de tejido muy escasa. Por este último método se considera un resultado como **positivo**, cuando el tejido estudiado tiene más de 5% de las células positivas para RE y más del 10% para RPr ²⁴. Los RE y RPr son miembros de la superfamilia de receptores que incluye los receptores de andrógenos y de retinoides. Estos receptores se caracterizan por encontrarse en el citosol de las células blanco y operan por medio de factores de transcripción ligando- dependientes. Esta unión, favorece la migración nuclear y con ello la unión al DNA celular para el inicio de transcripción de RNA mensajero, RNA

ribosomal y eventualmente la síntesis de proteínas que son determinantes en la proliferación y crecimiento celular.

Como ya se mencionó, para que la terapia endócrina sea efectiva, se requiere que los RE funcionen. La síntesis de RPr son regulados de manera positiva por medio de los RE, por lo cual su presencia indica indirectamente, la funcionalidad de los RE. Cuando ambos se encuentran presentes en el tejido estudiado, se ha visto que la terapia endócrina es de mayor utilidad²⁵ y posiblemente también la supervivencia de estos pacientes comparado con aquellos que solamente expresan RE. En un 40% de los tumores que metastatizan pierden la capacidad de expresar RPr, lo cual se ha relacionado con un menor período libre de enfermedad. Por otro lado, se ha visto que hasta el 5% de los tumores de mama son únicamente positivos a receptores de progesterona. Esto último, pudiera estar condicionado por una falsa medición negativa de RE, ya que se ha visto que la respuesta a terapia endocrina es muy similar a la que presentan aquellos tumores ER positivos²⁶.

Fundamento.

En nuestro país, no existen estudios epidemiológicos significativos en cuanto a RH, HER 2/neu y p53 en el cáncer de mama. Por otro lado, debido a causas no muy claras, sabemos que el cáncer de mama se presenta en nuestro país 10 años antes de lo reportado en la literatura internacional ²⁷. Muchas preguntas han surgido desde la publicación de este trabajo y aún quedan muchas por contestar en cuanto a la etiopatogenia de este fenómeno. En este trabajo, quisimos estudiar a una población de pacientes con cáncer de mama y ver la incidencia de cada uno de los marcadores, su relación entre ellos, así como su relación con la premenopausia y postmenopausia. Esto último debido a que la presencia de los RH y la sobre expresión del HER 2/neu influye en la decisión de la mejor opción terapéutica en los diferentes grupos de pacientes con cáncer de mama: principalmente en aquellas que tienen ganglios negativos y RH positivos, aquellas pacientes que hayan recibido quimioterapia adyuvante y tienen RH positivos, o bien en aquellas con enfermedad metastásica con sobre expresión del HER 2/neu.

Por estas razones, consideramos importante hacer el presente estudio con un número significativo de pacientes con cáncer de mama, para determinar la frecuencia con que se presentan cada uno de los marcadores biológicos mencionados en nuestra población.

Material y Métodos.

Se obtuvieron de la base de datos del departamento de Patología Quirúrgica del Hospital A.B.C. (el cual es un centro de referencia del interior de la República Mexicana), del área de inmunohistoquímica, los registros de las pacientes con cáncer de mama a las que se les había solicitado la determinación marcadores moleculares del día 1° de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2002. Únicamente se incluyeron a aquellos casos que tuvieran la determinación de ambos receptores hormonales (RE y RPr), o bien, a aquellos que tuvieran el panel molecular completo que incluye éstos últimos, más el p53 y el HER2/neu. Se estableció en cada caso si era receptor hormonal positivo (RH+) cuando tenían alguno de los dos receptores hormonales positivos y RH- cuando ambos eran negativos. No en todos los casos se pudo obtener la información sobre el tipo histológico, infiltración ganglionar y tamaño tumoral, debido a que la base de datos se obtuvo únicamente del registro de estudios inmunohistológicos. Se excluyeron a aquellos que no tenían la determinación de receptores hormonales a pesar de tener los otros dos marcadores moleculares.

La determinación de los receptores hormonales (RH) se realizó por medio de inmunohistoquímica (de acuerdo con lo validado en la actualidad por la A.S.C.O., 2000) con el anticuerpo ERID5 para los RE (BIOGENEX) y con el anticuerpo PGRI6 para los RPr (BIOGENEX) que permite el análisis de imagen cuantitativo en porcentaje con el método CAS-200 (*Cell Analysis System*, BECTON/ DIKINSON). Se consideró un resultado positivo RE cuando se observaban el 5% o más de las células estudiadas y el 10% o más de las células estudiadas para el caso de los RPr²⁸.

El HER2/neu se determinó por inmunohistoquímica con el anticuerpo c-erbB-2 (CB11, CELLMARQUE) utilizando la escala HercepTest™ tomando en cuenta las siguientes consideraciones:

- 0 = negativo; donde no existe inmunomarcación o hay menos del 10% de las células estudiadas con membranas marcadas.
- 1+ = negativo; cuando hay una marcación del 10% de las células positivas en la membrana pero de manera parcial.
- 2+ = positivo; existe una positividad débil en la membrana de manera completa y en más del 10% de las células.
- **3+ = positivo (sobre expresado)**; la marcación es intensa en toda la membrana de las células en más del 10% de ellas.

El p53 se identificó por inmunohistoquímica por el anticuerpo DO-7 (DAKO) y se determina positividad nuclear cuando existen células marcadas en el tejido estudiado.

En el análisis estadístico se realizó por medio del programa SPSS. Se analizó la frecuencia de cada uno de los marcadores moleculares en la población general, así como en la población de edad menor o igual de 50 años comparado con la población mayor a 50 años, definido como premenopausia y postmenopausia, respectivamente, de acuerdo a lo establecido en el metanálisis llamado 'Early Breast Cancer Trailists' Collaborative Group (EBCTCG) en donde revisaron a 12 de 13 estudios realizados antes de 1980²⁹. Se compararon las frecuencias de los marcadores entre cada grupo estudiado, de acuerdo a porcentajes y χ^2 .

Resultados.

Se estudiaron 1027 reportes histopatológicos de pacientes mujeres con cáncer de mama, en un periodo acumulado entre el 1° de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2003. El rango de edad fue de 24 a 95 años, con una media de 52.9. En 627 los RE fueron positivos (61%). La frecuencia en cuanto a los RPr fue similar, siendo positivos en 59% (n= 610). En total, la frecuencia de receptores hormonales (ya sea RE+ y/o RPr+) fue del 68.9%. El HER2/neu fue medido únicamente en 966 de las 1027 pacientes. La sobre expresión del HER2/neu, es decir, que presentaban una positividad por inmunomarcación de 3+, se encontró en 246 pacientes (25.5%). Finalmente, la mutación del gen p53 se determinó en 915 pacientes y se encontró positivo en 670 pacientes (73.2%). **Tabla 1.**

Analizando los resultados, por grupo de edades, se obtuvieron un total de 494 pacientes premenopáusicas (≤ 50 años)²⁹, con una media de edad de 42.39 años. En la totalidad de este subgrupo, se determinó la frecuencia de los RH, la cual fue del 66.6% contra un 71% en el grupo de mayores de 50 años, lo que no tuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.119$). En cuanto al HER 2/neu en los casos de edad igual o menores a 50 años se determinó en 468 casos y fue sobre expresado en 114 pacientes (24.4%), contra 132 de 498 casos (26.5%) en el grupo de mayores de 50 años. Por otro lado, el p53 fue estudiado en 915/ 1027 pacientes y fue positivo en 670 de ellos, lo que representa un 73.2%. En el grupo de los menores de 50 años 73.3% y 73.2% en mayores de 50 años ($p= 0.95$).

En cuanto a la asociación entre marcadores moleculares, se vio que de los 1027 pacientes, 708 presentaban RH positivos y 319 negativos. De aquellas pacientes que tenían RH positivos, el 21.8% (n= 150) tenían sobre expresión del gen HER2/neu (3+), mientras que en aquellas pacientes con RH negativos la sobre expresión del HER2/neu fue del 30% (n= 96) con una $p = 0.44$. Al analizarlo de acuerdo al grupo de

edad, la frecuencia de sobre expresión del HER 2/neu en aquellas pacientes con RH negativo de edad igual o menor a 50 años, fue de 22.3% contra un 28.5% en pacientes mayores de 50 años, lo cual sí fue estadísticamente significativo ($p= 0.005$). **Tabla 2.**

Total de pacientes estudiadas = n	n = 1027
Rango de edad	24 a 95 años
Media de edad	52.9
Pacientes < = a 50 años	494 (48.1%)
Pacientes > a 50 años	533 (51.9%)
RE positivos	627/ 1027 (61%)
RPr positivos	610/ 1027 (59%)
RH positivos	708/ 1027 (68.9%)
HER 2/ neu 3+	246/ 966 (25.5%)
p53 presente	670/ 915 (73.2%)

Tabla 1: Características generales de la población estudiada y la frecuencia de los RH, HER2/neu 3+ y p53.

RE = Receptores Estrogénicos; RPr = Receptores de Progesterona; RH = Receptores Hormonales.

	< = 50 años n (%)	> 50 años n (%)	
RH positivo	329 (66.6%)	379 (71.1%)	p= 0.119
RH negativo	165 (33.4%)	154 (28.9%)	p= 0.119
HER 2/ neu (3+)	114 (24.4%)	132 (26.5%)	p= 0.44
p53	324 (73.3%)	346 (73.2%)	p= 0.95

Tabla 2: Frecuencia de RH, HER 2/neu 3+ y p53 de acuerdo al grupo de edad.

RH = Receptores Hormonales.

Discusión.

La identificación de pacientes que padecen cáncer de mama con ganglios negativos, los cuales tienen tendencia a desarrollar enfermedad sistémica, o bien, se beneficien de terapia adyuvante y/o endocrinológica, sigue siendo un reto. Esto último, ha llevado desde hace ya muchos años a la investigación de marcadores moleculares, tanto en este grupo de pacientes, como también en aquellos con ganglios positivos y enfermedad metastásica. Muchos estudios se han realizado para estudiar la frecuencia de los receptores hormonales de acuerdo a la edad de presentación de la enfermedad y sus implicaciones pronósticas. Los resultados al respecto de la frecuencia de los receptores hormonales han sido sumamente variados ^{3, 19, 22, 30} en gran parte, debido a las diferentes técnicas de medición de los receptores hormonales, por lo que en el año 2000 la A.S.C.O., publicó las recomendaciones para la determinación de los marcadores tumorales en el cáncer de mama ⁸, en donde se estableció que la técnica actualmente aceptada internacionalmente es por el método de inmunohistoquímica, así como el porcentaje de corte para tomar un resultado como positivo (>10% en RE y >5% en RPr), tal y como se utilizó en nuestra población estudiada.

Desde hace muchos años, se ha tenido el concepto de que la presencia de receptores hormonales positivos es mucho más frecuente en la población postmenopáusica, comparada con la población premenopáusica ^{3, 22, 29, 30}. Lo anterior implica que las pacientes postmenopáusicas, serían las más beneficiadas con la terapia endocrinológica (tamoxifeno, inhibidores de aromatasa, etc.), así como de un mejor pronóstico observado en múltiples estudios ^{21, 22, 23}. La presencia o ausencia de receptores hormonales, tiene gran relevancia, sobre todo en pacientes que tienen cáncer de mama con ganglios negativos, ya que se ha demostrado que su positividad, asociada a tratamiento endocrinológico, comparado contra quimioterapia, la superviva

y periodo libre de enfermedad es muy similar, pero sin el inconveniente de la toxicidad asociada a ésta última modalidad terapéutica^{31, 32, 33}. Sin embargo, en pacientes con tumores con ganglios negativos y receptores negativos sólo se ven beneficiados con quimioterapia. Por lo anterior, es importante saber la frecuencia de los receptores hormonales en los diferentes tipos de poblaciones y la implicación que esto tiene en nuestro país.

En el presente estudio, demostramos que la frecuencia de receptores hormonales en población menor o igual a 50 años es muy similar a la población mayor a 50 años (66.6% contra 71.1%, respectivamente; con una diferencia estadística no significativa $p= 0.119$). Esto tiene relevancia, ya que en aquellas instituciones en las que no se cuenta con los recursos para la determinación de receptores hormonales, únicamente se les da tratamiento hormonal de manera empírica inicial a la población mayor a 50 años, no así en la población premenopáusica. De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio, podemos decir que en nuestra población estudiada y probablemente en la población general mexicana, existe una frecuencia similar de RH tanto en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas con la posibilidad potencial de ser tratadas con hormona terapia. Sin embargo, si analizamos a partir de qué edad la diferencia resulta estadísticamente significativa, vemos que esto es a partir de la edad de 46 años o menos, en donde la frecuencia de RH positivos es de 65.1% contra un 71.1% en aquellas mayores de 46 años ($p= 0.027$). Conforme se va disminuyendo el punto de corte para realizar la comparación vemos que la diferencia es aún más significativa, puesto que si se toma como referencia la edad de 45 años, la diferencia es de 63.6% contra 71.6% con una $p= 0.008$. Esto último significa que el cáncer de mama probablemente se comporta de manera distinta en cuanto a la frecuencia de los RH a menor edad. Es probable que en nuestra población debemos tomar como punto de corte la edad de 45 años y no la edad internacionalmente establecida, aunque si es del 63% de los casos positivo, sugerimos realizarlo en todas las pacientes²⁹. Por otro

lado, quizá este hallazgo de nuestro estudio esté relacionado con lo publicado por el Dr. Sergio Rodríguez Cuevas, el cual demostró que en nuestro país, el cáncer mamario se presenta 10 años antes que lo reportado en la literatura mundial²⁷, para lo cual no existe aún una explicación clara, pero se cree que se debe a un fenómeno multifactorial, en donde desde luego, los marcadores moleculares seguramente forman parte de este comportamiento.

La expresión del gen HER2/neu se ha estudiado mucho en el cáncer de mama en los últimas décadas y se ha catalogado como marcador desfavorable para la evolución de la enfermedad. La frecuencia de la sobre expresión de este gen se ha reportado en la literatura internacional, entre 15 y 30%^{34, 35}, lo cual coincide con lo obtenido en nuestro estudio, ya que fue del 25.5% en la población general, así como en pacientes mayores y menores de 50 años (24.4% contra 26.5%, $p= 0.44$). En un estudio realizado en México, en donde se determinó RH y sobre expresión de HER 2/neu, se obtuvo que éste último estuvo presente en el 17.7% de las pacientes (todas ellas en estadio clínico III)³⁶. Actualmente, como ya se mencionó con anterioridad, se ha establecido que debe determinarse de manera rutinaria el HER2, al igual que el estatus hormonal en todo cáncer mamario. Esta correlación tiene particular importancia cuando la sobre expresión del HER2/neu está asociada a tumores con infiltración ganglionar³⁷. Por otro lado, se ha visto que en aquellos pacientes con receptores hormonales negativos, la frecuencia del gen HER2/neu es mayor en comparación con aquellos que tienen receptores hormonales positivos³⁸. Lo anterior también se observó en la población del presente estudio, en donde el gen HER2/neu se observó en un 31.7% de las pacientes con RH negativos, contra un 22.6% en los RH positivos ($p= 0.003$). Sin embargo, por razones no claras, al analizar la población con sobre expresión del HER2/ neu, la frecuencia de RH positivos fue mayor comparada con los frecuencia de RH negativos. El mismo comportamiento se observó cuando se analizó por poblaciones premenopáusicas y postmenopáusicas. Se ha visto

que en pacientes con sobre expresión del HER 2/neu y asociado a RH positivos, tienen una mala respuesta a tratamiento hormonal con tamoxifeno, aunque la información es inconstante y controversial, sobre todo en pacientes con cáncer de mama con estadio clínico avanzado ³⁹. Además es importante considerar el grupo de pacientes que requieren de hormonoterapia y que tienen sobre expresión de HER 2/neu, ya que la tendencia es a tratarlas con inhibidores de aromatasa si son postmenopáusicas por una aparente menor respuesta a tamoxifeno, aunque esto es aún controversial ^{40,41}.

El papel de la sobre expresión del HER2/neu en los tumores con ganglios negativos, ha sido tema de controversia, sin embargo, se cree que su presencia tiene implicaciones desfavorables, sobre todo en pacientes con otros factores de riesgo para recurrencia (grado de diferenciación histológica, tamaño del tumor, entre otros) ²³.

En cuanto a la mutación del gen p53 los resultados han sido aún más contradictorios., ya como se mencionó previamente, existen estudios a favor y en contra de su implicación pronóstica desfavorable. Sin embargo, en un estudio reciente, de 543 pacientes con ganglios negativos se demostró que cuando se asociaba a la sobre expresión del HER2/neu, la presencia de la mutación de p53 implicaba un factor de riesgo independiente como factor pronóstico desfavorable ²³. En nuestro estudio, la frecuencia de la mutación de p53 en pacientes con HER2/neu sobre expresado, fue del 76.8%.

Conclusiones.

Con este estudio podemos decir que en toda paciente con cáncer mamario se debe determinar el estatus hormonal, ya que es de crucial importancia tener identificado el grupo de pacientes que puede ser beneficiado con una terapia menos agresiva con las mismas posibilidades de respuesta y menor toxicidad. De esta manera, se puede elegir a pacientes premenopáusicas con ganglios negativos y tumores menores de 1 cm sin otros factores de riesgo para ser tratadas con hormonoterapia con la misma efectividad que la quimioterapia, al igual que para pacientes postmenopáusicas con ganglios negativos. Lo anterior, también es aplicable para pacientes con receptores hormonales positivos en enfermedad metastásica que por alguna razón no pueden recibir quimioterapia ^{42, 43}. Por otro lado, todas las pacientes con receptores hormonales positivos que requirieron de quimioterapia adyuvante tendrán un beneficio adicional al recibir hormonoterapia finalizando el tratamiento inicial, independientemente de la edad de la paciente ^{44, 45}.

Con todo esto podemos darnos cuenta que el número de pacientes que deben ser tratadas con hormonoterapia es alto y si estamos únicamente realizando determinación de receptores hormonales a algunas pacientes postmenopáusicas, la cantidad de pacientes sobre o subtratadas, según sea el caso, es también elevada, apoyándonos en los resultados obtenidos por este estudio, en el cual podemos ver que, por lo menos las dos terceras partes de todas las pacientes con cáncer de mama tienen los receptores hormonales positivos.

La sobre expresión del HER 2/neu encontrada en nuestro estudio, nos permite confirmar que casi 1 de cada 4 pacientes con cáncer de mama puede ser beneficiada con la adición de terapia monoclonal asociada a quimioterapia y/u hormonoterapia cuando ésta esté indicada.

Bibliografía.

1. Compendio de Cáncer: Mortalidad y Morbilidad, Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2000; Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología.
2. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murria T; *Cancer Statistics 2001*. CA Cancer J Clin 2001; 5115- 5136.
3. Sánchez Basurto, Sánchez Forgach, Gerson R; Tratado de las enfermedades de la glándula mamaria; Editorial Manual Moderno; 1ª edición; cap. 41; pp. 297-302.
4. Bittner J; *The cause and control of mamary cancer in mice*. Harvey Lect 1947; 42: 221- 246.
5. Henderson BE, Ross PK, Bernstein L; *Endogenous hormones as a major factor in human cancer*; Cancer Res 1982; 24: 3232- 3239.
6. Henderson BE, Ross PK, Bernstein L; *Estrogens as cause of human cancer: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture*; Cancer Res 1988; 48: 246- 253.
7. Hayes DF, Trock B, Harris AL; *Assesing the clinical impact of prognostic factors when is "stadistically significant" clinically usefull?*; Breast Can Res Treat 1998; 52: 305.
8. Robert C, et al; *2000 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology*; J Clin Oncol 2001; 19 (6): 1865.
9. Taucher, et al; *Do we need HER 2/neu testing for all breast carcinoma?*; Cancer 2003; 98: 2547.
10. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhersch A; et al; *Prognostic*; J Clin Oncol 1992; 10: 1049.

11. Pritchard KI; *et al*; *Prognostic and predictive value of HER 2/neu in a randomized trial comparing CMF to CEF in premenopausal women with axillary node- positive breast cancer (abstract)*; PASCO 2002; 21: 42a.
12. Rosen PP, *et al*; *Immunohistochemical detection of HER 2/neu in patients with axillary lymph node- negative breast carcinoma. A study of epidemiologic risk factors, histologic features and prognosis*; Cancer 1995; 75: 1320.
13. Andrulis IL; *et al*; *neu/ erb 2 amplification identifies a poor prognosis group of women with node- negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group*; J Clin Oncol 1998; 16: 1340.
14. Elledge RM; *et al*; *The role and prognostic significance of p53 gene alterations in breast cancer*; Breast Cancer Res Treat 1993; 27: 95.
15. Zellars RC, *et al*; *Prognostic value of p53 for local failure in mastectomy treated breast cancer patients*; J Clin Oncol 2000; 18: 1906.
16. Rosen PP; *et al*; *p53 in node- negative breast carcinoma: An immunohistochemical study of epidemiology risk factors, histologic features and prognosis*; J Clin Oncol 1995; 13: 821.
17. Bull SB; *et al*; *The combination of p53 matation and neu/ erb- 2 amplification is associated with poor survival in node- negative breast cancer*; J Clin Oncol 2004; 22: 86.
18. Manni A, Arafah B, Pearson OH; *Estrogen and Progesterone receptors in the prediction of response of breast cancer to endocrine therapy*; Cancer 1980; 46: 2838.
19. Pujol P, Daures JP, Thezenas S, *et al*; *Changing estrogen and progesterone receptor patterns in preast cancer carcinoma during the menstrual cycle and menopause*; Cancer 1998; 83: 698.

20. Walter Jonat MD; *Role of adjuvant ovarian ablation and suppression in premenopausal patients with early breast cancer*; ASCO 2004; 1092- 9118; 04: 10.
21. Crowe JP, Hubay CA, Pearson OH, et al; *Estrogen receptors as prognostic indicator for stage I breast cancer patients*; Breast Cancer Res Treat 1982; 2: 171.
22. Clarck G, Osborne C, McGuire W; *Correlation between estrogen receptor, progesterone receptor and patients characteristics in human breast cancer*; J Clin Oncol 1984; 2: 1102.
23. Insa A, et al; *Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients*; Breast Cancer Res Treat 1999; 56: 67.
24. Harvey JM, et al; *Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand- binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer*; J Clin Oncol 1999; 17: 1474.
25. Ravdin PM, et al; *Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor- positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: Results of a prospective Southwest Oncology Group Study*; J Clin Oncol 1992; 10: 1284.
26. Osborne C, et al; *The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer*; Cancer 1980; 46: 2884.
27. Rodríguez Cuevas S, Macías Carmen, Franceschi Dido, Labastida Sonia; *Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the US and European countries*; Cancer 2001; 91 (4): 863.
28. Esteban JM, et al; *Biologic significance of quantitative estrogen receptor immunohistochemical assay by image analysis in breast cancer*; Am J Clin Pathol 1994; 102: 158.

29. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Overview of the Randomized Trails*; Lancet 1996; 348: 1189.
30. Ashba, Jaqueline MPH, Traish, Abdulmaged M; *Estrogen and Progesterone receptor concentrations and prevalence of tumor hormonal phenotypes in older breast cancer patients*; Cancer Detection Breast Cancer 1999; 23 (3): 238.
31. Castiglione- Gertsch M, O'Niell A, Pirce KN, et al; *Adjuvant chemotherapy followed by goserelin vs either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trail*; J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1833.
32. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trails*; Lancet 1998; 352: 930.
33. Angelo Dileo, et al; *Use of chemotherapy in patients with node- negative breast cancer*; ASCO 2004; 1092- 9118; 04: 36.
34. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al; *Studies of the HER2 /neu oncogen in human breast and ovarian cancer*. Science 1989; 244: 707.
35. Clarck GM, McGuire WC; *Follow up study of HER 2/neu amplification in primary breast cancer*; Cancer Res 1991; 51: 944.
36. Villalobos R, Bustamante A, Castrurita A, Silva A, Pérez G, Olivares G, Silva M; *Early appearance of breast cancer (BC) and its patterns of expresión for HER 2/neu and hormonal receptors (HR)*; PASCO 2004; Abtr 9728.
37. Tandon AK, CLarck GM, Chamness GC, et al; *HER 2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer*; J Clin Oncol 1989; 7: 1120.
38. Lipton A, Leitzel K, Demers L; et al; *Elevated serum HER 2 /neu levels predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer*; J Clin Oncol 2002; 20 (6): 1467
39. Houston SJ, Plunkett TA, Barnes DM, et al; *Over expression of c- erb2 is an independent marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer*; Br J Cancer 1999; 79: 1220- 1226.

40. Pritchard K; *Controversy in adjuvant systemic therapy: Predictive markers in the selection of optimal systemic therapy*; ASCO 2002; 161- 173.
41. Michele De Laurentiis, Grazia Arpino, Erminia Massarelli; *et al* ; *A metanalysis of the interaction between HER 2 and the response to endocrine therapy in metastatic breast cancer* ; PASCO 2000; Abtr 300.
42. Martine J, Piccard MD, Cradoso F; *et al*; *Areas of controversy in the adjuvant systemic therapy of endocrine- nonresponsive breast cancer*; ASCO 2002; 144-155.
43. Hemi Roche, Pierre Kerbrat, Jacques Boncterre, *et al* ; *Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early stage breast cancer patients with positive hormone receptors and 1 – 3 node positive tumor : results of the FASG 06 trail*; PASCO 2000; Abtr 279.
44. Nancy Davidson, MD; *Controversy in adjuvant therapy for endocrine therapy-responsive breast cancer*; ASCO 2002; 156- 160.
45. Davidson N, O’Niell A, Vukov C; *et al*; *Chemohormonal therapy in premenopausal node- positive, receptor- positive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group phase III intergroup trail (E5188, INT- 0101)*; ASCO 2003; 22: 5.

ANEXO

Número de pacientes con marcadores medidos (HER 2/neu 3+, p53, ER, PRr, RH).

Statistics

	HER2/neu 3+	P53	ER	PR	RH
N Valid	966	915	1027	1027	1027
Missing	61	112	0	0	0

Tablas de frecuencias de los diferentes marcadores en población total:

HER 2/neu 3+

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	720	70.1	74.5	74.5
	1	246	24.0	25.5	100.0
	Total	966	94.1	100.0	
Missing	System	61	5.9		
Total		1027	100.0		

P53

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	245	23.9	26.8	26.8
	1	670	65.2	73.2	100.0
	Total	915	89.1	100.0	
Missing	System	112	10.9		
Total		1027	100.0		

ER

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	400	38.9	38.9	38.9
	1	627	61.1	61.1	100.0
	Total	1027	100.0	100.0	

PR

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	417	40.6	40.6	40.6
	1	610	59.4	59.4	100.0
	Total	1027	100.0	100.0	

RH

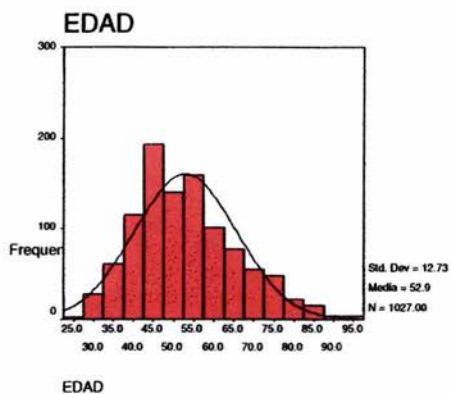
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	319	31.1	31.1	31.1
	1	708	68.9	68.9	100.0
	Total	1027	100.0	100.0	

Características de la población total estudiada.

Statistics

EDAD

N	Valid	1027
	Missing	0
Mean		52.90
Std. Error of Mean		.397
Median		51.00
Mode		43
Std. Deviation		12.732
Variance		162.106
Range		71
Minimum		24
Maximum		95



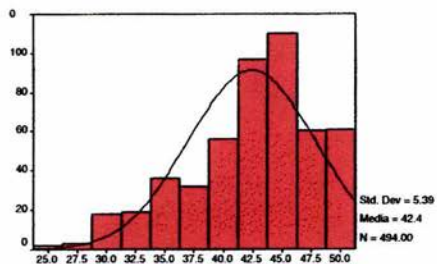
Características de población igual o menor a 50 años.

EDAD <= 50.

N	Valid	494
	Missing	0
Mean		42.39
Std. Error of Mean		.243
Median		43.00
Mode		43
Std. Deviation		5.394
Variance		29.098
Range		26
Minimum		24
Maximum		50

<= 50 años

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	24	1	.2	.2	.2
	25	1	.2	.2	.4
	28	3	.6	.6	1.0
	29	4	.8	.8	1.8
	30	6	1.2	1.2	3.0
	31	8	1.6	1.6	4.7
	32	7	1.4	1.4	6.1
	33	12	2.4	2.4	8.5
	34	14	2.8	2.8	11.3
	35	13	2.6	2.6	14.0
	36	9	1.8	1.8	15.8
	37	14	2.8	2.8	18.6
	38	18	3.6	3.6	22.3
	39	12	2.4	2.4	24.7
	40	22	4.5	4.5	29.1
	41	22	4.5	4.5	33.6
	42	42	8.5	8.5	42.1
	43	55	11.1	11.1	53.2
	44	45	9.1	9.1	62.3
	45	35	7.1	7.1	69.4
	46	30	6.1	6.1	75.5
	47	29	5.9	5.9	81.4
	48	31	6.3	6.3	87.7
	49	30	6.1	6.1	93.7
	50	31	6.3	6.3	100.0
Total		494	100.0	100.0	



EDAD <= 50 años.

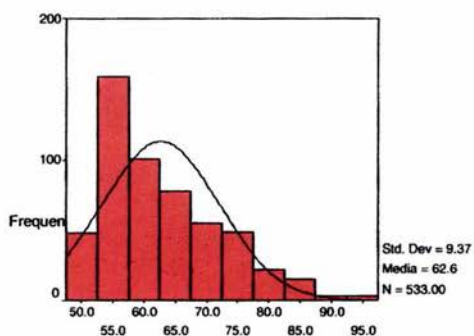
Características de población mayor a 50 años.

EDAD > 50 .

N	Valid	533
	Missing	0
Mean		62.65
Std. Error of Mean		.406
Median		60.00
Mode		53
Std. Deviation		9.373
Variance		87.845
Range		44
Minimum		51
Maximum		95

EDAD > 50

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	51	23	4.3	4.3	4.3
	52	25	4.7	4.7	9.0
	53	41	7.7	7.7	16.7
	54	32	6.0	6.0	22.7
	55	25	4.7	4.7	27.4
	56	36	6.8	6.8	34.1
	57	25	4.7	4.7	38.8
	58	20	3.8	3.8	42.6
	59	26	4.9	4.9	47.5
	60	19	3.6	3.6	51.0
	61	18	3.4	3.4	54.4
	62	18	3.4	3.4	57.8
	63	10	1.9	1.9	59.7
	64	20	3.8	3.8	63.4
	65	22	4.1	4.1	67.5
	66	12	2.3	2.3	69.8
	67	14	2.6	2.6	72.4
	68	11	2.1	2.1	74.5
	69	14	2.6	2.6	77.1
	70	9	1.7	1.7	78.8
	71	11	2.1	2.1	80.9
	72	10	1.9	1.9	82.7
	73	6	1.1	1.1	83.9
	74	16	3.0	3.0	86.9
	75	12	2.3	2.3	89.1
	76	7	1.3	1.3	90.4
	77	8	1.5	1.5	91.9
	78	5	.9	.9	92.9
	79	8	1.5	1.5	94.4
	80	6	1.1	1.1	95.5
	81	2	.4	.4	95.9
	82	1	.2	.2	96.1
	83	6	1.1	1.1	97.2
	84	4	.8	.8	97.9
	85	1	.2	.2	98.1
	86	2	.4	.4	98.5
	87	2	.4	.4	98.9
	89	1	.2	.2	99.1
	92	2	.4	.4	99.4
	94	1	.2	.2	99.6
	95	2	.4	.4	100.0
Total		533	100.0	100.0	



EDAD > 50 años.

Relación de RH y HER 2/neu 3+.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valido		Ausente		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
RH * (+++)	966	94.1%	61	5.9%	1027	100.0%

RH * HER 2/neu(3+) Crosstabulation

Count

		HER 2/neu 3+		Total
		0	1	
RH	0	207	96	303
	1	513	150	663
Total		720	246	966

Relación de RH y p53.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
RH * Positividad para p53	915	89.1%	112	10.9%	1027	100.0%

RH * Positividad para p53 Crosstabulation

		Positividad para p53		Total	
		No	Si		
RH	Positivos	Count	155	475	630
		% within RH	24.6%	75.4%	100.0%
		% of Total	16.9%	51.9%	68.9%
0		Count	90	195	285
		% within RH	31.6%	68.4%	100.0%
		% of Total	9.8%	21.3%	31.1%
Total		Count	245	670	915
		% within RH	26.8%	73.2%	100.0%
		% of Total	26.8%	73.2%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.870 ^b	1	.027		
Continuity Correction ^a	4.521	1	.033		
Likelihood Ratio	4.783	1	.029		
Fisher's Exact Test				.030	.017
N of Valid Cases	915				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 76.31.

Frecuencia de HER2/neu 3+

Her2 +++

N	Valido	966
	No medido	61

Her2 / neu 3+

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	720	70.1	74.5	74.5
	Si	246	24.0	25.5	100.0
	Total	966	94.1	100.0	
Missing	N	61	5.9		
Total		1027	100.0		

Relación de HER 2/ neu 3+ y RH.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valido		No medido		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Her2 +++ * RH	966	94.1%	61	5.9%	1027	100.0%

Her2 +++ * RH Crosstabulation

			RH		Total
			Positivos	0	
Her2 +++	No	Count	513	207	720
		% within Her2 +++	71.3%	28.8%	100.0%
		% of Total	53.1%	21.4%	74.5%
	Si	Count	150	96	246
		% within Her2 +++	61.0%	39.0%	100.0%
		% of Total	15.5%	9.9%	25.5%
Total		Count	663	303	966
		% within Her2 +++	68.6%	31.4%	100.0%
		% of Total	68.6%	31.4%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8.991 ^b	1	.003		
Continuity Correction ^a	8.520	1	.004		
Likelihood Ratio	8.776	1	.003		
Fisher's Exact Test				.003	.002
N of Valid Cases	966				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 77.16.

Relación de HER 2/neu 3+ y RH de acuerdo a grupos de edad (<= 50 y >50 años).

Case Processing Summary

	Cases					
	Valido		No medido		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Grupo de edad * RH * Her2 +++	966	94.1%	61	5.9%	1027	100.0%

Grupo de edad * RH * Her2 +++ Crosstabulation

Her2 +++				RH		Total
				Positivos	0	
No	Grupo de edad	Mayor50	Count	290	100	390
			% within Grupo de edad	74.4%	25.6%	100.0%
			% of Total	40.3%	13.9%	54.2%
		Menor50	Count	223	107	330
			% within Grupo de edad	67.6%	32.4%	100.0%
			% of Total	31.0%	14.9%	45.8%
		Total	Count	513	207	720
			% within Grupo de edad	71.3%	28.8%	100.0%
			% of Total	71.3%	28.8%	100.0%
Si	Grupo de edad	Mayor50	Count	82	56	138
			% within Grupo de edad	59.4%	40.6%	100.0%
			% of Total	33.3%	22.8%	56.1%
		Menor50	Count	68	40	108
			% within Grupo de edad	63.0%	37.0%	100.0%
			% of Total	27.6%	16.3%	43.9%
		Total	Count	150	96	246
			% within Grupo de edad	61.0%	39.0%	100.0%
			% of Total	61.0%	39.0%	100.0%

Chi-Square Tests

Her2 +++		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
No	Pearson Chi-Square	4.015 ^b	1	.045		
	Continuity Correction ^a	3.691	1	.055		
	Likelihood Ratio	4.006	1	.045		
	Fisher's Exact Test				.048	.027
	N of Valid Cases	720				
Si	Pearson Chi-Square	.320 ^c	1	.572		
	Continuity Correction ^a	.188	1	.665		
	Likelihood Ratio	.320	1	.572		
	Fisher's Exact Test				.600	.333
	N of Valid Cases	246				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 94.88.

c. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 42.15.

Frecuencia de RH de acuerdo a grupos de edad (<= 50 y >50 años).

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Grupo de edad * RH	1027	100.0%	0	.0%	1027	100.0%
Grupo de edad * Her2 +++	966	94.1%	61	5.9%	1027	100.0%
Grupo de edad * Positividad para p53	915	89.1%	112	10.9%	1027	100.0%

Grupo de edad * RH

Crosstab

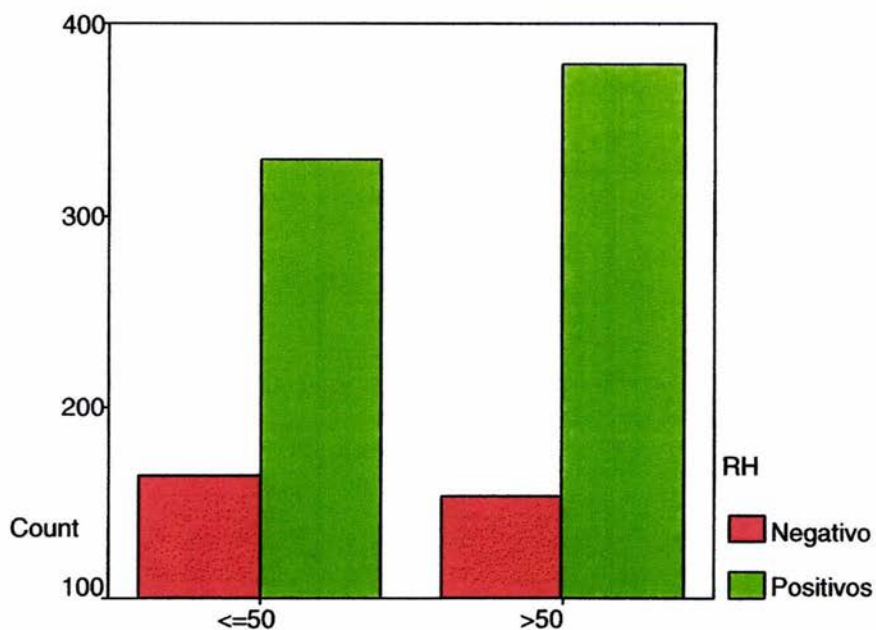
			RH		Total
			Positivos	0	
Grupo de edad	50 y men	Count	329	165	494
		% within Grupo de edad	66.6%	33.4%	100.0%
		% of Total	32.0%	16.1%	48.1%
	51 y may	Count	379	154	533
		% within Grupo de edad	71.1%	28.9%	100.0%
		% of Total	36.9%	15.0%	51.9%
Total	Count	708	319	1027	
	% within Grupo de edad	68.9%	31.1%	100.0%	
	% of Total	68.9%	31.1%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.433 ^b	1	.119		
Continuity Correction ^a	2.227	1	.136		
Likelihood Ratio	2.432	1	.119		
Fisher's Exact Test				.121	.068
N of Valid Cases	1027				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 153.44.



Frecuencia de RH de acuerdo a grupos de edad

Frecuencia de HER 2/neu 3+ de acuerdo a grupos de edad (<= 50 y > 50 años).

Crosstab

		Her2 +++		Total	
		No	Si		
Grupo de edad	50 y men	Count	354	114	468
		% within Grupo de edad	75.6%	24.4%	100.0%
		% of Total	36.6%	11.8%	48.4%
51 y may		Count	366	132	498
		% within Grupo de edad	73.5%	26.5%	100.0%
		% of Total	37.9%	13.7%	51.6%
Total		Count	720	246	966
		% within Grupo de edad	74.5%	25.5%	100.0%
		% of Total	74.5%	25.5%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.586 ^b	1	.444		
Continuity Correction ^a	.478	1	.489		
Likelihood Ratio	.586	1	.444		
Fisher's Exact Test				.461	.245
N of Valid Cases	966				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 119.18.

Frecuencia de p53 de acuerdo a grupo de edad (<= 50 y > 50).

Crosstab

			Positividad para p53		Total
			No	Si	
Grupo de edad	50 y men	Count	118	324	442
		% within Grupo de edad	26.7%	73.3%	100.0%
	51 y may	Count	127	346	473
		% within Grupo de edad	26.8%	73.2%	100.0%
		% of Total	12.9%	35.4%	48.3%
		% of Total	13.9%	37.8%	51.7%
Total	Count		245	670	915
	% within Grupo de edad		26.8%	73.2%	100.0%
	% of Total		26.8%	73.2%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.003 ^b	1	.958		
Continuity Correction ^a	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.003	1	.958		
Fisher's Exact Test				1.000	.509
N of Valid Cases	915				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 118.35.

Frecuencia de RH en pacientes <= 50 años.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
edad < 51 (FILTER) * RH	494	100.0%	0	.0%	494	100.0%
edad < 51 (FILTER) * Her2 +++	468	94.7%	26	5.3%	494	100.0%
edad < 51 (FILTER) * Positividad para p53	442	89.5%	52	10.5%	494	100.0%

edad < 51 (FILTER) * RH

Crosstab

			RH		Total
			Positivos	0	
edad < 51 (FILTER) Selected	Count		329	165	494
	% within edad < 51 (FILTER)		66.6%	33.4%	100.0%
	% of Total		66.6%	33.4%	100.0%
Total	Count		329	165	494
	% within edad < 51 (FILTER)		66.6%	33.4%	100.0%
	% of Total		66.6%	33.4%	100.0%

Frecuencia de HER 2/neu 3+ en <= 50 años.

Crosstab

			Her2 +++		Total
			No	Si	
edad < 51 (FILTER) Selected	Count		354	114	468
	% within edad < 51 (FILTER)		75.6%	24.4%	100.0%
	% of Total		75.6%	24.4%	100.0%
Total	Count		354	114	468
	% within edad < 51 (FILTER)		75.6%	24.4%	100.0%
	% of Total		75.6%	24.4%	100.0%

Frecuencia de p53 en <= 50 años.

Crosstab

			Positividad para p53		Total
			No	Si	
edad < 51 (FILTER) Selected	Count	118	324	442	
	% within edad < 51 (FILTER)	26.7%	73.3%	100.0%	
	% of Total	26.7%	73.3%	100.0%	
Total	Count	118	324	442	
	% within edad < 51 (FILTER)	26.7%	73.3%	100.0%	
	% of Total	26.7%	73.3%	100.0%	

Relación de RH y HER 2/neu 3+ en <= 50 años.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
RH * Her2 +++ * edad < 51 (FILTER)	468	94.7%	26	5.3%	494	100.0%

RH * Her2 +++ * edad < 51 (FILTER) Crosstabulation

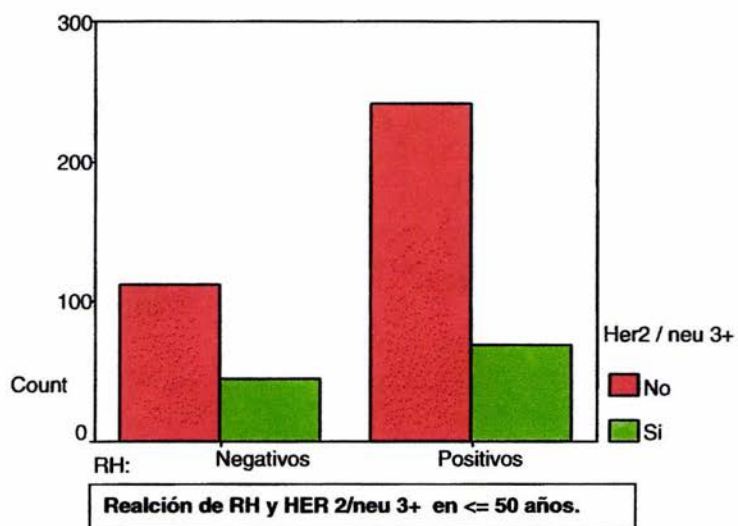
edad < 51 (FILTER)				Her2 +++		Total
				No	Si	
Selected	RH	Positivos	Count	241	69	310
			% within RH	77.7%	22.3%	100.0%
			% of Total	51.5%	14.7%	66.2%
	0		Count	113	45	158
			% within RH	71.5%	28.5%	100.0%
			% of Total	24.1%	9.6%	33.8%
Total		Count	354	114	468	
		% within RH	75.6%	24.4%	100.0%	
		% of Total	75.6%	24.4%	100.0%	

Chi-Square Tests

edad < 51 (FILTER)		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Selected	Pearson Chi-Square	2.200 ^b	1	.138		
	Continuity Correction ^a	1.875	1	.171		
	Likelihood Ratio	2.164	1	.141		
	Fisher's Exact Test				.141	.086
	N of Valid Cases	468				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 38.49.



Relación de RH y p53 en <= 50 años.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
RH * Positividad para p53 * edad < 51 (FILTER)	442	89.5%	52	10.5%	494	100.0%

RH * Positividad para p53 * edad < 51 (FILTER) Crosstabulation

edad < 51 (FILTER)				Positividad para p53		Total
				No	Si	
Selected	RH	Positivos	Count	68	228	296
			% within RH	23.0%	77.0%	100.0%
			% of Total	15.4%	51.6%	67.0%
	0		Count	50	96	146
			% within RH	34.2%	65.8%	100.0%
			% of Total	11.3%	21.7%	33.0%
Total		Count	118	324	442	
		% within RH	26.7%	73.3%	100.0%	
		% of Total	26.7%	73.3%	100.0%	

Chi-Square Tests

edad < 51 (FILTER)		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Selected	Pearson Chi-Square	6.350 ^b	1	.012		
	Continuity Correction ^a	5.787	1	.016		
	Likelihood Ratio	6.200	1	.013		
	Fisher's Exact Test				.016	.009
	N of Valid Cases	442				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 38.98.

Relación de HER 2/neu 3+ y p53 en <= 50 años.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Her2 +++ * Positividad para p53 * edad < 51 (FILTER)	442	89.5%	52	10.5%	494	100.0%

Her2 +++ * Positividad para p53 * edad < 51 (FILTER) Crosstabulation

edad < 51 (FILTER)				Positividad para p53		Total
				No	Si	
Selected	Her2 +++	No	Count	94	239	333
			% within Her2 +++	28.2%	71.8%	100.0%
			% of Total	21.3%	54.1%	75.3%
	Si	Count	24	85	109	
		% within Her2 +++	22.0%	78.0%	100.0%	
		% of Total	5.4%	19.2%	24.7%	
Total	Count	118	324	442		
	% within Her2 +++	26.7%	73.3%	100.0%		
	% of Total	26.7%	73.3%	100.0%		

Chi-Square Tests

edad < 51 (FILTER)		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Selected	Pearson Chi-Square	1.618 ^b	1	.203		
	Continuity Correction ^a	1.316	1	.251		
	Likelihood Ratio	1.664	1	.197		
	Fisher's Exact Test				.215	.125
	N of Valid Cases	442				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 29.10.

Relación de RH y p53 en > 50 años.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
RH * Positividad para p53 * edad >= 51 (FILTER)	473	88.7%	60	11.3%	533	100.0%
RH * Her2 +++ * edad >= 51 (FILTER)	498	93.4%	35	6.6%	533	100.0%

RH * Positividad para p53 * edad >= 51 (FILTER)

Crosstab

edad >= 51 (FILTER)				Positividad para p53		Total
				No	Si	
Selected	RH	Positivos	Count	87	247	334
			% within RH	26.0%	74.0%	100.0%
			% of Total	18.4%	52.2%	70.6%
	0		Count	40	99	139
			% within RH	28.8%	71.2%	100.0%
			% of Total	8.5%	20.9%	29.4%
Total		Count	127	346	473	
		% within RH	26.8%	73.2%	100.0%	
		% of Total	26.8%	73.2%	100.0%	

Chi-Square Tests

edad >= 51 (FILTER)		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Selected	Pearson Chi-Square	.372 ^b	1	.542		
	Continuity Correction ^a	.246	1	.620		
	Likelihood Ratio	.369	1	.544		
	Fisher's Exact Test				.570	.308
	N of Valid Cases	473				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 37.32.

Relación de RH y HER 2/neu 3+ en > 50 años.

Crosstab

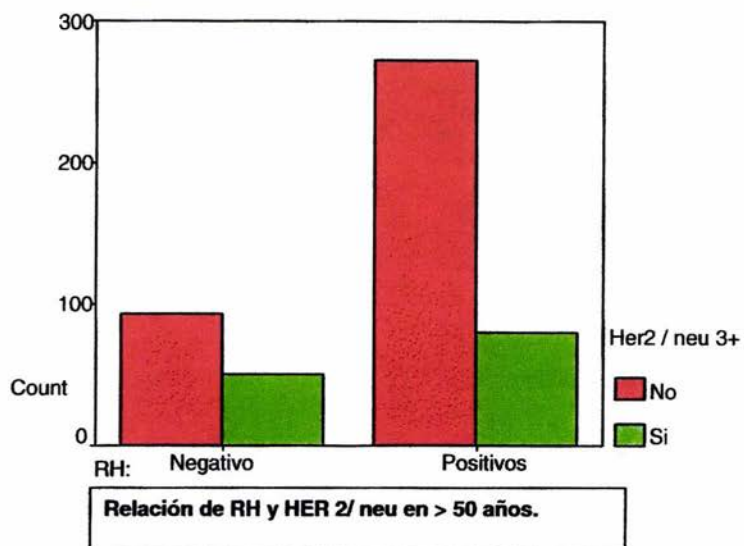
edad >= 51 (FILTER)				Her2 +++		Total
				No	Si	
Selected	RH	Positivos	Count	272	81	353
			% within RH	77.1%	22.9%	100.0%
			% of Total	54.6%	16.3%	70.9%
	0		Count	94	51	145
			% within RH	64.8%	35.2%	100.0%
			% of Total	18.9%	10.2%	29.1%
Total		Count	366	132	498	
		% within RH	73.5%	26.5%	100.0%	
		% of Total	73.5%	26.5%	100.0%	

Chi-Square Tests

edad >= 51 (FILTER)		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Selected	Pearson Chi-Square	7.887 ^b	1	.005		
	Continuity Correction ^a	7.272	1	.007		
	Likelihood Ratio	7.634	1	.006		
	Fisher's Exact Test				.007	.004
	N of Valid Cases	498				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 38.43.



Relación de HER 2/neu 3+ y p53 en > 50 años.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Her2 +++ * Positividad para p53 * edad >= 51 (FILTER)	473	88.7%	60	11.3%	533	100.0%

Her2 +++ * Positividad para p53 * edad >= 51 (FILTER) Crosstabulation

edad >= 51 (FILTER)			Positividad para p53		Total	
			No	Si		
Selected	Her2 +++	No	Count	103	242	345
			% within Her2 +++	29.9%	70.1%	100.0%
		% of Total	21.8%	51.2%	72.9%	
	Si	No	Count	24	104	128
			% within Her2 +++	18.8%	81.3%	100.0%
		% of Total	5.1%	22.0%	27.1%	
Total	No	Count	127	346	473	
		% within Her2 +++	26.8%	73.2%	100.0%	
	% of Total	26.8%	73.2%	100.0%		

Chi-Square Tests

edad >= 51 (FILTER)		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Selected	Pearson Chi-Square	5.862 ^b	1	.015		
	Continuity Correction ^a	5.310	1	.021		
	Likelihood Ratio	6.160	1	.013		
	Fisher's Exact Test				.019	.009
	N of Valid Cases	473				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 34.37.