



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

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

**CÁTEDRA DE CIRUGÍA "CARLOS PERALTA"**

**MARCADORES BIOLÓGICOS Y SU RELACIÓN CON  
FACTORES DE RIESGO ADVERSOS.**

**EXPERIENCIA DE ÉSTA RELACIÓN EN CÁNCER DE MAMA EN EL  
CENTRO MÉDICO ABC ( Junio de 1998 a Junio del 2004)**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

**P R E S E N T A :**

**DR. GABRIEL O. SÁNCHEZ JUREIDINI**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. LEOPOLDO GUZMÁN NAVARRO**

**PROFESOR TITULAR CURSO: DR. JORGE CERVANTES C.**

**MÉXICO D. F.**

**OCTUBRE DEL 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).

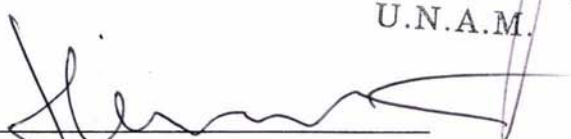
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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




**DR. LEOPOLDO GUZMÁN NAVARRO**  
**JEFE DE CIRUGÍA GENERAL**  
**CENTRO MEDICO ABC**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA UNAM**  
**ASESOR DE TESIS**



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 U.N.A.M.



**DR. JORGE CERVANTES CASTRO**  
**PROFESOR TITULAR DE CIRUGÍA GENERAL**  
**CATEDRA CARLOS PERALTA**  
**CENTRO MEDICO ABC**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA UNAM**



**DR. JOSE J. ELIZALDE GONZALEZ**  
**JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN**  
**E INVESTIGACIÓN MÉDICA**  
**CENTRO MEDICO ABC**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA UNAM**



22 SEP 2004

DIVISIÓN DE EDUCACIÓN  
 E INVESTIGACIÓN

**INDICE**

	<b>PAGINAS</b>
<b>1. AGRADECIMIENTOS</b>	<b>4</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>14</b>
<b>5. METODOLOGÍA</b>	<b>14</b>
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>31</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>41</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

**Dedico esta tesis :**

**A Dios por darme la oportunidad de superarme constantemente.**

**A mi Padre, mi ideal como médico, honesto, capaz, humilde, ejemplo a seguir.**

**A Lía por su amor constante, atenciones, paciencia y comprensión durante mis ausencias, gracias por estar a mi lado.**

**A mis princesas Stephanie, Nabiha, Natalia, por darle sentido a mi vida y por apoyarme, las adoro.**

**A mi mamá por tu inmensa fe, por estar siempre pendiente de mis logros.**

**A mis hermanos Agustín, Jeanette, Nabiha, Marlon por apoyarme, por ser parte de este éxito.**

**A mis tíos Jorge, Orlando, Ariel, Hermógenes, Leopoldo, Emiliano, Chalo, Ana, Luisa Emilia, Estela, Vida, Tita, Marissa, Mirna por tenerme siempre en sus plegarias.**

**A los doctores Pastor y Roger Luna por sus consejos, apoyo constante.**

**A mi mejor amigo mexicano Ángel, leal, emprendedor, amigo perfecto.**

**A Claudia y Toño por su constante apoyo e instrucciones.**

**A todos mis primos, los quiero y extraño.**

**A Amparo por su ayuda constante, por hacer de la residencia un mejor lugar.**

**Al Dr. Alberto Serrano por sus valiosos consejos en la realización de mi tesis.**

**Al Dr. Leopoldo Guzmán Navarro por asesorarme en mi tesis y enseñanzas a lo largo de mi residencia .**

**Al Dr. Jorge Cervantes por enseñarme que sólo existe una manera de hacer las cosas: Hacerlas bien.**

**A Jimena por su apoyo en epidemiología.**

**A mis maestros Guillermo Rojas, Felipe Cervantes, Carlos Flores, Alberto Chousleb, Samuel Shuchleib, Elías Dergal, Roberto Castañeda, César Decanini, Carlos Belmonte, Jorge Ortiz De La Peña, Carlos Robles, Gustavo Varela, Gil Mussan, Salomón Cohen, Fernando Serrano, Lorenzo Soler, David Lasky, Miguel Benbassat, Eduardo Moreno, Jorge Arriola, Fernando Quijano, Rafael Padilla, Samuel Kleinfinger, Angel Martínez, Juvenal Franco, Martín Vega, Jeanette Aguirre, Arturo Hernandez, José Garmilla , Octavio Ruiz Speare y Javier Baquera.**

**A mi familia de residentes Rafael, Marcos, Luisma, Pablo, Walter, Nico, Claudio, Luis Flores, Alejandra, Anita, Miji, Golfier, Rul, Checo, David, Luis Arturo, Betsabé, Ricardo, Wolf (R5), Fernando, Rodrigo, Sion, Sergio Godoy y el gran Natan, recordándoles que siempre sean humildes y “ NI UNO MÁS”.**

## INTRODUCCIÓN

En México el cáncer de mama (CM) representa la segunda neoplasia más frecuente en la mujer, precedido por el carcinoma cérvico-uterino<sup>(4)</sup>.

En los Estados Unidos de América<sup>(16)</sup> constituye la primera causa de muerte en mujeres de 40 a 55 años de edad, siendo causa de 40,000 muertes en el año 2003<sup>(11)</sup>. Cada año son diagnosticados 211,000 casos nuevos con CM. En el Mundo según la Organización Mundial de la Salud en el año 2000, hubo 1 millón de casos nuevos con CM y 370,000 muertes secundarias a CM.

En México durante 1999, el registro histopatológico de neoplasias reportó 9,563 nuevos casos de CM representado el 16.1% de las neoplasias en la mujer, durante el mismo año se registraron 3,425 muertes relacionadas con esta enfermedad.

A los 80 años, la mujer presenta un 11.8% de probabilidad de presentar cáncer, la frecuencia aumenta rápidamente durante la cuarta década de la vida siendo más frecuente en México antes de los 50 años; posterior a la menopausia, la frecuencia continúa incrementándose cada 10 años pero a menor rapidez.

El riesgo que una mujer tenga CM en su vida es de 1 en 8, con un riesgo de fallecer por este motivo de 3.4%.<sup>(15)</sup>

El papel que juegan las hormonas esteroideas en CM ha sido motivo de investigación desde 1950; los estudios sobre factores de crecimiento se inició en 1980, tiempo durante el cual se descubrieron numerosos genes y oncogenes relacionados a enfermedades neoplásicas; en 1990, se descubrieron los genes causantes de cáncer familiar, en la última década del siglo XX se comprendió mejor el ciclo celular, la reparación del DNA, la apoptosis y su papel en la regulación de la vida celular.

Los mecanismos moleculares y genéticos relacionados con el desarrollo de carcinogénesis de mama han sido el foco de múltiples investigaciones en las últimas dos décadas.

Para establecer el pronóstico en la neoplasia mamaria maligna se han considerado diversos factores éstos incluyen: clínicos como la edad, herencia, nuliparidad, el hormonal, etc.. factores determinantes histopatológicos como tamaño tumoral, grado nuclear y compromiso ganglionar. Se agregan ahora elementos moleculares que están en proceso de ser mejor entendidos, éstos en su momento, podrán determinar de manera precisa e individualizada la evolución de una neoplasia maligna.

En el fenotipo del CM existen dos características importantes: su actividad biológica que constituye la velocidad del crecimiento del tumor y la capacidad de metastatizar que facilita la propagación a distancia de la neoplasia; los marcadores moleculares en esta situación permiten distinguir entre esos fenotipos tumorales<sup>(11)</sup>, que al ser identificados, aquellos que sean mas agresivos obligarán a utilizar tratamientos específicos para su control.



Con esta orientación, el estudio de los tumores mamarios se puede enfocar también a la búsqueda de las alteraciones biológicas específicas que determinan su comportamiento clínico y su respuesta al tratamiento de tal manera que se facilite la utilización de nuevas modalidades de terapia individualizada; estas expresiones son los denominados biomarcadores considerados como factores pronóstico.

Lo anterior fundamenta la importancia de los marcadores biológicos de la neoplasia, y la necesidad de contar con mejores elementos de juicio para establecer un pronóstico y poder así determinar el uso de terapias individualizadas, que puedan ofrecer a la paciente menor toxicidad con máximo beneficio.

Las expectativas de curación, recurrencia, capacidad metastásica y supervivencia en esta enfermedad son estimadas mediante el conocimiento de todos éstos factores, ya sea del paciente mismo o de la neoplasia.

Entre estos factores pronóstico catalogados como categoría I ( utilidad confirmada) según el Colegio Americano de Patología se encuentran: la edad del paciente, el tamaño tumoral, el estado ganglionar axilar, el grado de diferenciación, el índice de mitosis y el estado de los receptores hormonales.

En la categoría II ( En fase de confirmación) se integran factores biológicos cuyo valor pronóstico aún debe ser probado, entre ellos: HER2/neu, p53, invasión linfática y marcadores de proliferación ( ADN, fase S y Ki67).

En la categoría III ( Aún no estudiados suficientemente) para los cuales su capacidad pronóstica es aún incierta; aquí se incluyen la ploidía del ADN, la

angiogénesis, el receptor del factor de crecimiento epidérmico, el factor alfa transformante del crecimiento, bcl-2, pS2 y catepsina D<sup>11</sup>.

La actividad proliferativa representa un factor pronóstico significativo en carcinoma de la mama, el número de mitosis y por lo tanto la capacidad proliferativa es una variable crucial para la estadificación del grado tumoral.

Se ha informado que los pacientes con cáncer mamario que tienen elevadas cifras de algunos índice de DNA, fase S y Ki67 cursan con un peor pronóstico<sup>(2)</sup>.

Se ha relacionado a la sobreexpresión del Ki67 con un mayor tamaño tumoral, mayor frecuencia de ganglios positivos y negatividad de los receptores hormonales<sup>(5)</sup>.

El antígeno nuclear que marca el Ki67 pudiera ser una alternativa para cuantificar mitosis; los pacientes con porcentajes elevados de Ki67 tienen un mal pronóstico y una menor sobrevida libre de enfermedad a largo plazo; por lo que la detección del Ki67 representa un sustituto adecuado para obviar la cuenta de mitosis al efectuar un sistema de grados.

El grado histológico es reconocido por su significado pronóstico y predictivo en la sobrevida de los pacientes. Los tumores de alto grado tienden a ser grandes, con mayor necrosis, con mayor tendencia a expresar receptorés estrogénicos negativos, se ha visto que un alto grado nuclear se evidencia con mayor frecuencia en pacientes jóvenes comparados con grados histológicos bajos; se ha observado además, mayor recurrencia a distancia en pacientes con un grado nuclear alto<sup>(17)</sup>.

Los estrógenos y la progesterona son esteroides endócrinos bien establecidos como reguladores de múltiples efectos en la patología de la glándula mamaria.

Estas dos hormonas, actúan conjuntamente en el crecimiento epitelial mamario y su diferenciación, actuando a través de receptores nucleares para modular la transcripción de genes.

Debido a que el crecimiento del cáncer mamario es frecuentemente regulado por los esteroides sexuales femeninos, la determinación de sus concentraciones celulares tanto de receptores de estrógenos como de receptores de progesterona son usados de forma rutinaria para predecir cuales pacientes pudieran tener un buen pronóstico y cuales se beneficiarían con el uso de una terapia hormonal.

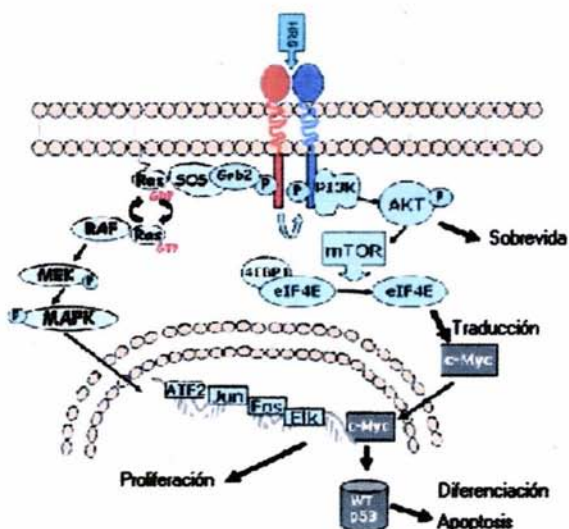
Aunque más del 60% de los cánceres de mama son receptores de estrógenos positivos, no más de dos tercios de estos responden a tratamiento hormonal, además existe también la evidencia de que del 5% a 10% de los pacientes designados como RE negativos pueden responder a tratamiento endócrino.

Para mejorar el valor pronóstico de receptores de estrógenos, la correlación de receptores de progesterona es efectuada de forma rutinaria ya que se ha observado que la expresión de progesterona es paralela a la expresión de estrógeno<sup>(18)</sup>.

Aproximadamente 70% a 80% de todos los cánceres de mama y prácticamente todos los ductales expresan los receptores de estrógenos positivos, a diferencia del carcinoma lobulillar en los cuales no se expresa en su totalidad. Esta expresión positiva refleja generalmente un tumor mejor diferenciado con mejor pronóstico y con una mejor respuesta al tratamiento endócrino. El tratamiento

antiestrógeno en particular el tamoxifén, reduce el riesgo de CM contralateral y metastásico, además de las recurrencias hasta en un 48% en pacientes con marcadores de estrógenos y progesterona positivos.

La familia del factor de crecimiento epidérmico ( EGF ) juega un papel importante en la regulación del crecimiento epitelial y su diferenciación, de ellos, la familia del HER/erbB incluye : El receptor de EGF, HER1/erbB1, HER2/neu, erB2 y neuregulín. HER1 y HER2 están implicados en la biología del cáncer mamario, específicamente con la neoangiogénesis.



**Figura 1. HER2/neu:** El receptor HER 2/neu involucrado en la comunicación intercelular afecta la transcripción de genes, proliferación celular, supervivencia, motilidad. Para su activación requiere de ligandos y un receptor

Los anticuerpos monoclonales han sido desarrollados para inhibir al receptor funcional ectodomain. El HER1 es inhibido por la droga ZD1839 y el HER2/neu con el anticuerpo trastuzumab ( Herceptin<sup>MR</sup>)<sup>(11)</sup>.

Clínicamente, la sobre expresión de HER2/neu en múltiples análisis univariados y multivariados está relacionado como un factor pronóstico adverso y con una menor sobrevida, puede asociarse a pacientes jóvenes, a un grado nuclear alto, tipo histopatológico de tipo ductal, aneuploidia, un alto grado de proliferación celular, negatividad de receptores de estrógeno , progesterona y una mutación del p53<sup>(1)</sup>. La posibilidad de correlación entre HER2/neu positivo en un paciente con receptores de estrógenos, receptores de progesterona positivos y enfermedad G1/G2 es de aproximadamente un 6.1%<sup>(11)</sup>.

Estudios clínicos han confirmado que el uso de trastuzumab en combinación con paclitaxel o doxorubicina mejora la sobrevida en cáncer de mama en pacientes con HER2/neu positivo<sup>(1)</sup>.

El daño al DNA y la hipoxia son estímulos conocidos que activan al gen tumoral supresor P53, esta activación induce a detener el ciclo celular, el envejecimiento y la apoptosis. La pérdida de la función del P53 por desregulación o pérdida de su función nos lleva a la perpetuación celular del cáncer. Esta disfunción del P53 se correlaciona con una mayor agresividad tumoral, metástasis tempranas, y disminución de la sobrevida.

Al alterar la apoptosis, el gen modificado P53 puede afectar la acción de los agentes anticarcinogénicos, en el caso del tratamiento con paclitaxel y doxorubicina, la mayoría de las respuestas adecuadas se dieron con p53

negativos. En resumen, la sobreexpresión del P53 pudiera ser usada como un marcador biológico para identificar a aquellos pacientes que se pueden beneficiar con un tratamiento más agresivo o específico de bloqueo genético. Los pacientes que coexpresan P53 conjuntamente con HER2/neu y BRCA1 son de muy alto riesgo.

## **OBJETIVOS**

Valorar la frecuencia de las alteraciones biológicas en pacientes con cáncer de mama estudiadas con exámenes de citometría de flujo e inmunohistoquímica.

Correlacionar estas alteraciones biológicas y otros factores clínico histológicos para conocer su utilidad pronóstica .

Determinar la frecuencia del cáncer de mama en el Hospital ABC, los tipos histopatológicos, la edad promedio, los antecedentes heredofamiliares, el estadio histopatológico y los procedimientos quirúrgicos realizados.

La correlación entre el tamaño tumoral menor o igual a 2 cm (T1) y mayor de 2 a 5cm (T2), los ganglios positivos, el alto grado nuclear comparados y relacionados con los marcadores biológicos pronósticos HER2/neu, P53, Ki67, fase S, ploidía, receptores de estrógenos y receptores de progesterona.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Conocer si existe un comportamiento biológico que indique una mayor agresividad en pacientes con cáncer de mama.

Potencialmente los marcadores pronósticos moleculares en cáncer de mama, podrían servir como complemento de la estadificación e identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de recurrencia o de enfermedad metastásica temprana, quienes se beneficiarían de tratamiento sistémico y posiblemente de tratamiento genéticos.

Poder valorar la utilidad de estos marcadores en el Hospital ABC y su correlación con la literatura mundial.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio descriptivo transversal, retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo mediante la revisión de expedientes del archivo clínico del American British Cowdray Medical Center en pacientes con cáncer de mama sometidos a tratamientos quirúrgicos en un período comprendido entre Junio de 1998 y Junio de 2004.

Se analizaron ciento ochenta y dos pacientes comparándose las siguientes variables: Edad, antecedentes heredo familiares, mama afectada, cirugía realizada, estado pre o postmenopáusico, estado de receptores de estrógenos, estado de receptores de progesterona, tamaño tumoral (histopatológico), ganglios axilares, tipos histopatológicos, grado nuclear, grado histopatológico, estadio histopatológico, ploidía, sobreexpresión del HER2/neu, Ki67, fase S y P53.

Las variables nominales fueron presentadas como números o porcentajes.

Las comparaciones entre las variables se llevaron a cabo comparando porcentajes, prueba de chi cuadrada ó la prueba exacta de Fisher, concediéndose estadísticamente significativo el valor de  $p < 0.05$ .

La evaluación de los bloques de parafina se realizó por el servicio de Patología del Centro Médico ABC los cuales fueron teñidos con hematoxilina y eosina confirmándose la presencia de cáncer en cada bloque por el patólogo.

Todas las muestras fueron teñidas para anticuerpos monoclonales, Hercep test<sup>(MR)</sup>, receptores antiestrógenos y antiprogesterona, anti-P53 empleando la técnica de avidina – estreptavidina – peroxidasa.

La tinción de Her2/neu fue calificada en tantos según el patrón de tinción considerando como negativa, no tinción o tinción menor a 10% de las células, en nuestro estudio se consideró sobreexpresión de HER2/neu el presentar (+++)

La expresión de receptores de estrógenos y progesterona fue calificada cuantitativamente empleando el analizador de imagen CAS – 200 considerando como positivo todo valor mayor de 10% de tinción del área total nuclear.

La ploidía tumoral se determinó cuantitativamente utilizado el analizador de imagen CAS 200 considerando como aneuploide todo tumor fuera del rango de diploidia.

La expresión del índice de proliferación celular mediante el Ki67 y el gen P53 se hizo de forma semicuantitativa y cualitativa, evaluando la intensidad de la reacción (positividad nuclear) en cruces de 1 a 3, todo índice mayor a 4% se consideró



desfavorable y cualquier expresión del gen P53 se consideró positiva y desfavorable.

Se consideró positivo el compromiso ganglionar metastásico axilar cuando los ganglios eran positivos para enfermedad en más de 3 ganglios.

Se excluyeron del trabajo todas las variables que no se documentaron en el expediente clínico, tomando en cuenta para cada variable únicamente los datos escritos en el expediente.

## RESULTADOS

Fueron estudiados 182 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que se trataron quirúrgicamente con : mastectomía radical modificada n= 158 ( 86.3 % ) segmentectomía con realización de ganglio centinela n= 8 (4.4% ) mastectomía subcutánea n= 12 ( 6.6%) segmentectomía con axila n= 4 (2.1%). (Tabla 2)

La edad de los pacientes varía desde los 26 años hasta los 91 años, con edad promedio de 53 años, 87 pacientes (47.5%) tenía su enfermedad en la mama izquierda y 79 (43.16%) en la mama derecha, 17 ( 9.3%) tenían enfermedad bilateral; ( tabla 3) dentro de los factores de riesgo encontramos tabaquismo en 70 pacientes ( 38.3%), etilismo en 11 pacientes (6%), antecedentes heredo familiares de cáncer de mama en 1ra generación en 24 pacientes ( 13.1%) de ellos 9 pacientes (4.9%) tenían antecedente de la madre con cáncer mamario, 17 pacientes con nuliparidad en un total de 130 (9.3%), menarca menor de 12 años en 37.9%, estado postmenopáusico en 57 (60%) de 95 pacientes , el diagnóstico preoperatorio se realizó por Biopsia por aspiración con aguja delgada/trucut en 59 (32.2%) pacientes y con biopsia escisional en 88 ( 48.1%) pacientes .

Los diagnósticos histopatológicos fueron en 149 pacientes con carcinoma ductal invasor (61.7%) n=92 , carcinoma ducal in situ (16.1%) n=24 , Ca lobulillar invasor ( 14.09%) n=21 , Ca lobulillar in situ (8%) n=12, Tumor Filodes maligno (0.6%) n=1. ( Tabla 1)

**Tabla 1**

Datos de pacientes		
Características	%	No. De Casos
Edad (años)		
<50	48.9	89/182
>50	51.1	93/182
Estado menopáusico		
Premenopausia	40	38/95
Postmenopausia	60	57/95
Receptores		
Estrógeno	62.7	59/94
Progesterona	54.9	50/91
Tamaño tumoral		
Tis	4.5	6/132
T1	38.6	51/132
T2	47.37	63/132
T3	6.4	8/132
T4	3.1	4/132
Tipo Histopatológico		
Ductal In situ	16.1	24/149
Ductal Infiltrante	61.7	92/149
Lobulillar infiltrante	14.09	21/149
Lobulillar in situ	8	12/149
Filodes	0.6	1/149

La positividad de los receptores de estrógenos fue de 59 ( 62.7%) en 94 pacientes, la positividad de los receptores de progesterona fue de 50 (54.9%) en 91 pacientes .

La positividad de HER2/neu fue de 53 ( 58.8%) en 90 pacientes , la positividad de P53 fue de 66 (71.7%) pacientes de 92 , la frecuencia de tumores aneuploides fue de 30 ( 35.2%) en 85 pacientes. El estadió histopatológico fue : Estadio I en 35 (23.5%) de 149 pacientes, en Estadio Ila 57 ( 38.3%)pacientes de 149 , en Estadio Iib 39 ( 26.2%) de 149 pacientes, en estadió IIIa 9 ( 6%) pacientes, en Estadió IIIb 2 (1.3%) , en Estadió IV 2 (1.3% ) pacientes . ( Tabla 4)

**Tabla 2.**

Cirugías realizadas		
	%	No. Pacientes
Mastectomía subcutánea	6.6	12/183
Segmentectomía más centinela	4.5	8/183
Mastectomía subcutánea más axila	0.55	1/183
Mastectomía radical modificada	86.4	158/183
Segmentectomía	1.7	3/183

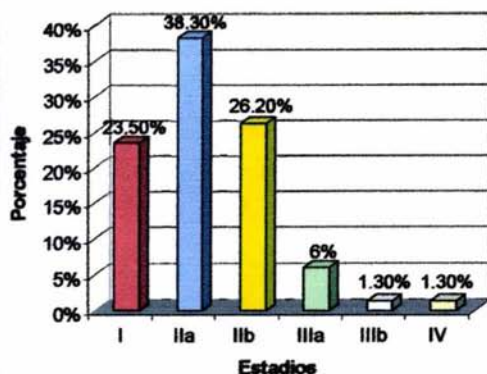
**Tabla 3**

Mama afectada		
	%	Pacientes
Bilateral	9.28	17/183
Izquierda	47.54	87/183
Derecha	43.16	79/183

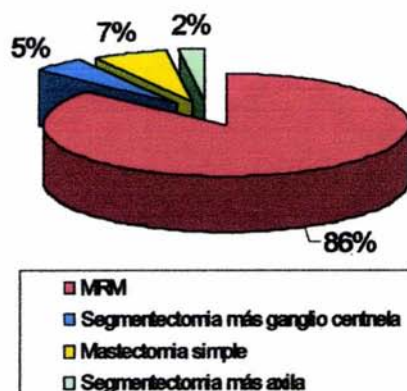
Tabla 4

Resultados Histopatológicos y de inmunohistoquímica		
	%	No. Pacientes
Receptores estrogénicos	62.7	59/94
Receptores de progesterona	54.9	50/91
HER2/Neu	58.8	53/90
P53	71.7	66/92
Aneuploides	35.2	30/85
Ki67	78.8	71/90
Fase S	70.4	62/88
Ganglios	52	89/171
T > 2 cm.	55.2	68/123

Estadios clínicos al momento del diagnóstico



Tipo de procedimientos quirúrgicos



## **VARIABLES CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS CONTRA TAMAÑO MAYOR Ó MENOR A 2CM.**

### **( Tabla 5 )**

Se efectuó una correlación de los factores histopatológicos adversos conocidos como: tamaño tumoral mayor de 2cm, grado nuclear alto, presencia de ganglios positivos en axila, aneuploidía en comparación a los marcadores moleculares que se realizan como estudio de inmunohistoquímica en cáncer de mama para valorar su utilidad como factor pronóstico y terapéutico.

En la correlación entre tamaño tumoral mayor a 2cm y receptores de estrógenos se observó receptores estrogénicos positivos en 31( 67.3%) de 46 pacientes y de 15 (32.6%) de 46, en tumores igual ó menor de 2cm; no encontrándose correlación estadística significativa ( $p>0.05$ ).

Sin embargo si se corroboró relación estadística entre tumor mayor de 2cm con presencia de ganglios positivos en 49 (75.3%) de 65 pacientes y de 16 (24.5%) de 65 en tumores menor ó igual de de 2cm; ( $p<0.05$ ).

La correlación de tumor mayor de 2cm y HER2/neu positivo se presentó en 13 (61.9%) de 21 pacientes , mientras que en tumores menor ó igual que 2cm se presentó en 8 ( 38%) de 21 pacientes ; no encontrándose correlación estadística significativa entre estas dos variables. (  $p>0.05$ ).

La correlación entre tumor mayor de 2cm y presencia de P53 se encontró en 37 ( 78.7%) de 47 pacientes y en 10 (21.2%) de 47 pacientes en tumores menor ó igual a 2cm. ( $p<0.05$ ).

La correlación en tumor mayor a 2cm y Ki67 se observó en 32 (72.7%) de 44 pacientes y 12 (27.2%) de 44 pacientes con tumores menor ó igual a 2cm(  $p < 0.05$ )

Se encontró una relación estadística significativa en tumores mayores de 2cm y fase S encontrándose presencia de fase S positiva en 28 (73.6%) de 38 y fase S negativa en 10 ( 26.3%)de 38 tumores mayores de 2 cm . ( $p < 0.05$ )

La correlación entre tumores mayores de 2cm y el grado nuclear se observó relación en tumores mayores de 2 cm y grado nuclear alto en 32( 74.4%) de 43 muestras y en tumoraciones menores ó igual a 2cm en 11 (25.5%) de 43. ( $p < 0.05$ )

En relación al grado histológico en pacientes con tumoración mayor a 2cm se observó un total de 51 pacientes que se distribuyen con grado I : 3(5.8%), con grado II: 19(37.5%) pacientes , con grado III: 29(56.8%) pacientes .

La correlación entre aneuploidía y tumor mayor de 2 cm fue de 21(27%) en 77 pacientes, 10 (12.9%) de 77 pacientes diploides, 10 (12.9%) de 77 pacientes hipodiploides, en tumores < 2cm 7 de 77( 9%) pacientes aneuploides.

Tabla 5

Variables clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas contra Tumor > 2cm			
Variables	Tumor > 2 cm	Tumor <2cm	p
Ganglios positivos	49/65 (75.3%)	16/65 (24.5%)	<0.05
Grado Nuclear alto	32/43 (74.4%)	11/43 (25.5%)	<0.05
Fase S	28/38 (73.6%)	10/38 (26.3%)	<0.05
Aneuploide	21/45 (46.6%)	24/45 (53.3%)	NS
RE	31/46 (67.3%)	15/4 (32.6%)	NS
RP	29/42 (69%)	13/42 (30.9%)	NS
HER2/Neu	13/21 (61.9%)	8/21 (38%)	NS
p53	37/47 (78.7%)	10/47 (21.2%)	<0.05
Ki67	32/44 (72.7%)	12/44 (27.2%)	<0.05
Edad			
< 50	29/53 (54.7%)	24/53 (45.2%)	NS
> 50	44/76 (57.8%)	32/76 (42.1%)	NS

• NS = no significativo

## VARIABLES CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS CONTRA GANGLIOS POSITIVOS.

Tabla 6

Se procedió a correlacionar de la misma manera un factor de pronóstico adverso como lo es la presencia de ganglios positivos contra el P53 (Tabla 10), observándose en 42 (75%) de 56 pacientes, p53 positivo y de 14( 25%) en 56 pacientes , p53 negativo . (p < 0.05.)

La correlación entre ganglios positivos y presencia de Ki67 fue de 45(76%) en 59 pacientes y Ki67 negativo en 14 (23.7%) de 59 pacientes .(p < 0.05). (Tabla 9)

La correlación de ganglios positivos contra fase S, fue en 19 (33.9%) de 56 pacientes con fase S positiva, y en 37(66%) de 56 fase S negativa. (  $p > 0.05$ ). (Tabla 8).

En pacientes con ganglios positivos 35 ( 61.4%) de 57 pacientes resultaron con receptores de estrógenos positivo, y en pacientes con ganglios negativos 22 (38.5%) de 57 resultaron receptores de estrógeno negativo; ( $p > 0.05$ ). ( Tabla 7)

**Tabla 6**

Variables clínicas e histopatológicas contra Ganglios positivos			
Variable	Ganglios positivos	Ganglios negativos	$p$
Edad			
< 50	41/83 (49.3%)	42/83 (50.6%)	NS
> 50	42/85 (49.4%)	43/85 (50.5%)	NS
T > 2 cm.	46/71 (64.7%)	25/71 (35%)	<0.05

#### **VARIABLES CLÍNICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS CONTRA GRADO NUCLEAR ALTO.**

Se relacionó el factor pronóstico adverso grado nuclear alto (+++) y HER2/neu observándose en 26( 68.4%) de 38 pacientes positividad de HER2/neu y en 12 (31.5%) de 38 pacientes HER2/neu negativo (  $p > 0.05$ ). (Tabla 7)

En relación con grado nuclear alto( +++ ) contra p53, 40 (71.4%) de 56 pacientes resultaron P53 positivo y de 15 (28.5%) de 56, p53 negativo.(  $P > 0.05$ ) (Tabla 10)



La relación de grado nuclear alto(+++) y Ki67 positivo fue de 24 (63.15%) de 38 tumores y en 14 (36.8%) de 38 entre grado nuclear alto y Ki67 negativo. ( $p>0.05$ ). (Tabla 9)

En relación con el grado histopatológico y HER2/neu positivo, en Grado I : 1 de cada 3 pacientes (33%) tuvieron HER2/neu positivo, en Grado II: 12(60%) de 20 tuvieron HER2/neu positivo, en Grado III: 19( 50%) de 38 tuvieron HER2/neu positivo.

En relación al grado histopatológico y el p53, en Grado I : 2 (66%) de 3 pacientes fueron P53 positivos , en Grado II : 16 ( 80%) de 20 pacientes fueron P53 positivos y en Grado III : 27 ( 71%) de 38 pacientes fueron P53 positivos.

La relación del Grado histopatológico I con receptores de estrógenos positivos fue de 4 (100%) de 4, en el Grado II: 14(66%) de 21 pacientes, en el Grado III : 16 (72%) de 22 pacientes . (Tabla 12 )

En la relación entre grado histopatológico y Ki67, en Grado I: 2 (50%) de 4 pacientes presentaron Ki67 positivo, en Grado II: 19 (90.4%) de 21 pacientes presentaron Ki67 positivo, en Grado III: 31 (77.5%) de 40 pacientes presentaron Ki67 positivo. (Tabla 9)

En relación con Grado histopatológico y números de ganglios positivos en Grado I: 1 (16.6%) de 6 pacientes resultaron con ganglios positivos, en Grado II: 22 (73.3%) de 30 pacientes presentaron ganglios positivos, en Grado III: 31(68.8%) de 45 pacientes presentaron ganglios positivos.

## **CORRELACIÓN CLÍNICA, INMUNOHISTOQUÍMICA E HISTOPATOLÓGICA DE VARIABLES CONTRA HER2/NEU**

### **( TABLA 7)**

En relación a la sobreexpresión del HER2/neu y su correlación con ganglios se observó HER/neu positivo en 42 (73.6%) de 57 pacientes con ganglios positivos, y en 15 (26.3%) de 57 con HER2/neu negativo. ( $p < 0.05$ )

La correlación entre HER2/neu positivo con receptores de estrógenos fue de 10 (18.5%) en 54 pacientes con receptores de estrógeno positivo y de 44 (81.4%) en 54 pacientes con HER2/neu negativo; ( $p < 0.05$ ).

La correlación entre HER2/neu positivo con receptores de progesterona fue de 5 (10.2%) en 49 pacientes y de 44 (89.7%) en 49 pacientes HER2/neu negativo; ( $p < 0.05$ ).

No se observó ninguna correlación estadística de importancia entre HER2/neu positivo y p53 positivo presentándose en 15 (30%) de 50 pacientes; ( $p > 0.05$ ).

Con respecto a la relación entre HER2/neu positivo y tamaño tumoral mayor de 2cm, no se observó una relación estadísticamente significativa; ( $p > 0.05$ ). (tabla 5)

No existió relación estadística significativa entre HER2/neu y tumores Aneuploides; ( $p > 0.05$ ).

Tabla 7

Variables clínicas e inmunohistoquímicas vs. Her2/Neu			
Variable	HER2/Neu positivo	Her2 Neu negativo	p
Receptores estrogénicos	10/54 (18.5%)	44/54 (81.4%)	<0.05
Receptores de progesterona	5/49 (10.2%)	44/49 (89.7%)	<0.05
p53	15/50 (30%)	35/50 (70%)	NS
Ganglios			
N0	11/31 (35.4%)	20/31 (64.5%)	NS
N2	42/57 (73.6%)	15/57 (26.3%)	<0.05
Edad			
< 35 años	5/8 (62.5%)	3/8 (37.5%)	<0.05
> 35 años	21/81 (25.9%)	60/81 (74%)	<0.05
Aneuploide	10/30 (33.3%)	20/30 (66.6%)	NS
Grado nuclear alto	26/38 (68.4%)	12/38 (31.5%)	NS
Grado histopatológico			
1	1/3 (33.3%)	2/3 (66.6%)	
2	12/20 (60%)	8/20 (40%)	
3	19/38 (50%)	19/38 (50%)	

**NS = no significativo.**

**CORRELACION DE VARIABLES CLINICAS, INMUNOHISTOQUIMICAS E HISTOPATOLÓGICAS CONTRA INDICES DE PROLIFERACION ( TABLAS 7 Y 8)**

En la relación entre índices de proliferación y tamaño tumoral mayor de 2cm se encuentra una mayor frecuencia con Ki67 positivo en 32 (72.7%) de 44 pacientes y en fase S positiva 28 (73.6%) de 38 pacientes ; se demostró esta correlación estadísticamente . ( $p < 0.05$ )

Se observó relación significativa entre fase S positiva y tumores aneuploides en 26 (86.6%) de 30 pacientes y de 4 (13.3%) en 30 pacientes con fase S negativa; ( $p < 0.05$ ).

La relación entre fase S positiva y la presencia de ganglios axilares positivos (mayor de 3 ganglios) fue de 19 (33.9%) en 56 pacientes y de 37 de 56 (66%) con fase S negativa. ( $p > 0.05$ )

No se observó correlación estadística significativa entre fase S y receptores de estrógenos ó progesterona.

La relación entre una fase S positiva y Ki67 positivo fue de 41(80.3%) de 51 pacientes ( $p < 0.05$ ). (Tabla 8)

#### **VARIABLES CLÍNICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS CONTRA KI67.**

##### **(TABLA 9)**

No se observó una relación estadística significativa entre Ki67 positivo contra: Grado nuclear alto (+++), tampoco se comprobó su utilidad de un Ki67 positivo contra la presencia o no de receptores de estrógenos y progesterona; ( $p > 0.05$ ).

La relación entre Ki67 positivo y la presencia de ganglios axilares positivos( mayor a 3 ganglios) fue de 45 (76.2%) en 59 pacientes y de 14(23.7%) en 59 pacientes en Ki67 negativo, ( $p < 0.05$ ).

Se observó una mayor frecuencia de Ki67 positivo comparado con grados histopatológicos II y III en 19 (90%) de 21 y 31 (77.5%) de 40 respectivamente.

( $p < 0.05$ ).

**Tabla 8**

Variables clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas contra Fase S			
Variables	Fase S positiva	Fase S negativa	p
Aneuploide	26/30 (86.6%)	4/30 (13.3%)	<0.05
Ganglios			
N0	14/30 (46.6%)	16/30 (53.3%)	NS
N2	19/56 (33.9%)	37/56 (66%)	<0.05
Grado nuclear alto	22/37 (59.4%)	15/37 (40.5%)	NS
RP	24/48 (50%)	24/48 (50%)	NS
RE	16/35 (45.7%)	19/35 (54.2%)	NS
Edad			
< 35 años	4/8 (50%)	4/8 (50%)	NS
> 35 años	40/79 (50.6%)	39/79 (49.3%)	NS
Ki67	41/51 (80.3%)	10/51 (19.7%)	<0.05

**Tabla 9**

Variables clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas contra Ki67			
Variable	Ki67 positivo	Ki67 negativo	p
Grado Nuclear alto	24/38 (63.15%)	14/38 (36.8%)	NS
Grado histológico			
1	2/4 (50%)	2/4 (50%)	NS
2	19/21 (90%)	2/21 (10%)	<0.05
3	31/40 (77.5%)	9/40 (22.5%)	<0.05
Ganglios	45/59 (76.2%)	14/59 (23.71%)	P<0.05
P53	30/50 (60%)	20/50 (40%)	NS

## VARIABLES CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS

### CONTRA P53. (TABLA 10)

Se observó relación estadística de P53 con ganglios axilares positivos (mayor de 3 ganglios) en 42 (75%) de 56 pacientes y en 14 (25%) de 56 pacientes fueron p53 negativos; ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 10**

Variables clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas contra p53			
Variables	p53 Positivo	p53 Negativo	P
RE	29/54 (53.7%)	25/54 (46.2%)	NS
RP	26/49 (53%)	23/49 (46.9%)	NS
Ganglios positivos	42/56 (75%)	14/56 (25%)	<0.05
Grado Nuclear alto	40/56 (71.4%)	16/56 (28.5%)	P<0.05
Grado histopatológico			
1	2/3 (66.6%)	1/3 (33.3%)	
2	16/20 (80%)	4/20 (20%)	
3	27/38 (71%)	11/38 (28.9%)	

**Tabla 11**

Variables clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas contra Receptores de progesterona			
Variable	Receptores progesterona positivos	Receptores progesterona negativos	p
Ganglios positivos	30/56 (53.5%)	26/56 (46.4%)	NS
RE	43/56 (76.7%)	13/56 (23.2%)	<0.05
Grado			
1	3/3 (100%)	0/3 (0%)	
2	11/20 (55%)	9/20 (45%)	
3	33/61 (54%)	28/61 (45.9%)	

**Tabla 12**

Variables clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas contra Receptores de Estrógenos			
Variables	RE positivos	RE negativos	p
Ganglios	35/57 (61.4%)	22/57 (38.5%)	NS
Edad			
< 50	21/35 (60%)	14/35 (40%)	NS
> 50	38/59 (64.4%)	21/59 (35.5%)	NS
Grado histopatológico			
1	4/4 (100%)	0/4 (0%)	
2	14/21 (66.6%)	7/21 (33.3%)	
3	16/22 (72%)	6/22 (27.2%)	

## CONCLUSIONES

Se analizaron los tumores malignos de mama resecados mediante mastectomía radical modificada o procedimientos conservadores.

Se revisaron en este estudio factores clínicos, histopatológicos y el panel de marcadores detectados por inmunohistoquímica utilizados en el Centro Médico ABC; se correlacionaron entre sí los diferentes parámetros tratando de evaluar su valor predictivo para detectar pacientes con peligro de una recurrencia temprana, una diseminación metastásica, mayor mortalidad asociada y posible resistencia a quimio u hormonoterapia; estas correlaciones permiten obtener la información suficiente para planear un tratamiento adyuvante eficaz<sup>(7)</sup>; por ejemplo en el cáncer mamario en un tumor que sea menor a 2cm (T1) se podría mediante éstas correlaciones determinar la necesidad de evitar una disección ganglionar axilar en base solo a las características biológicas del tumor, independientemente de la identificación o no del ganglio centinela.

La edad promedio de los pacientes fue de 53 años, diferente a lo reportado en el Registro Nacional De Histopatología en México, donde la edad de presentación fué aproximadamente 10 años menor; en nuestro estudio esto no ocurrió probablemente a que en el Centro Médico ABC se atiende principalmente a una población similar a la de los países desarrollados.

No se encontró diferencia en relación con la edad menor o mayor de 50 años, ( 48.9% contra 51.1%), se encontró un ligero predominio en la frecuencia de cáncer mamario en el grupo de pacientes postmenopáusicas ( 60% ).



Con respecto al tamaño tumoral se observó una mayor frecuencia de tumores menores o igual a 2cm (T1) en 51 (38.6%) de 132 tumores y de tumores mayores de 2cm hasta 5cm (T2) en 63 (47.3%) de 132 tumores.

El tipo histológico mas frecuente fue el Carcinoma ductal infiltrante en 92 (61.7%) de 149 pacientes, un poco por debajo de lo reportado en la literatura de otros países<sup>(12)</sup>, la frecuencia de Carcinoma Ductal In Situ se reportó en 24 (16.7%) de 149 pacientes, mayor que en otros estudios .

A pesar de la detección clínica temprana y oportuna de ésta enfermedad, la mayoría de los pacientes detectados en este estudio se siguen tratando quirúrgicamente con mastectomía radical modificada en el 86.4%( 158 pacientes); en contra de las cirugías conservadoras de la mama realizadas solo en 6.1% pacientes.

La enfermedad que compromete los ganglios axilares en pacientes con CM es considerado, como un parámetro fidedigno para determinar la necesidad del uso de tratamientos adyuvantes<sup>(8,19)</sup>. En nuestro estudio 89 pacientes (52%) de 171 enfermos se presentaron con metástasis ganglionares axilares que es mayor que el 30% reportado en otros estudios<sup>(15)</sup>.

La ausencia de metástasis ganglionares considerada por Polednaky col<sup>(11)</sup>, como un parámetro que permite una mayor sobrevida a largo plazo fue identificado en nuestro estudio en 24.7% pacientes con tumores mayores de 2cm y en 74.5% en tumores menor o igual a 2cm , lo que se correlaciona con estudios descritos previamente<sup>(15)</sup>

El tamaño del tumor, el grado nuclear, y la presencia o no de metástasis ganglionares siguen siendo parámetros utilizados hasta este momento pero debemos reconocer que en tumores menores a 2cm (T1) la posibilidad de presentar compromiso ganglionar en axila es menor al 3%<sup>(8,21,22)</sup>, en tanto que en tumores mayores de 2cm y menores a 5 cm (T2) se ha descrito el compromiso ganglionar hasta en un 18%.

Todos los estudios mencionan la importancia del estado histopatológicos de los ganglios de la axila como un factor importante para una estadificación adecuada y por lo tanto resaltan a éstos estudios como un factor pronóstico sobre todo en estadios I y II<sup>(12)</sup>.

En nuestro estudio, la relación de tumores mayores de 2 cm y menores de 5 cm con enfermedad ganglionar fue de 49 pacientes ( 75.3%). ( $p < 0.05$ ); resultados que se equiparan con lo reportado en otros estudios<sup>(7)</sup> en la que la frecuencia de ganglios axilares positivos aumenta con el tamaño del tumor primario<sup>(7,22)</sup>; De esta manera se relaciona el trabajo con estudios que encuentran una mayor frecuencia de metástasis a distancia a mayor tamaño tumoral, así tumores T1 (a y b) tienen solo un 4% de enfermedad metastásica ganglionar, mientras que en lesione (T1c y T2 ) se encuentra dicha invasión ganglionar en un 15% y 34% respectivamente<sup>(7)</sup>

En nuestro estudio sin embargo la relación de tumores iguales o menores a 2cm (T1) con ganglios metastásicos positivos fue de 24.5% mayor que lo reportado en otros estudios<sup>(7)</sup>.

Se ha reportado en diferentes estudios una mayor recurrencia tumoral cuando la enfermedad se asocia a un grado nuclear alto, así como a la presencia de metástasis ganglionares <sup>(7)</sup>.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran una relación estadística significativa ( $p < 0.05$ ), entre el grado nuclear alto y tumores mayores a 2cm en 74.4% .

Se evidenció estadísticamente la relación del tamaño tumoral con la presencia de fase S alta en 28 (73.6%) de 38 con tumores mayores de 2cm , ( $p < 0.05$ ).

Otro índice de proliferación celular acelerada como lo es p53 al relacionarlo con tumores mayores de 2cm demostró que existe una detección de p53 en 37 (78.7%) de 47 tumores encontrándose así una relación estadística significativa entre el tamaño del tumor y la presencia del p53 alterado. ( $p < 0.05$ ).

La relación estadística entre el tamaño de un tumor mayor de 2cm y Ki 67 se encontró bien relacionada en 72.7% de los tumores y de 27.2% en los tumores igual o menor de 2cm, lo que da una relación estadística adecuada en nuestros estudios ( $p < 0.05$ ) y justificaria la realización de Ki67 en tumores mayores de 2cm.

Al analizar otro parámetro como lo es el estudio histopatológico de ploidia con tumores mayores de 2cm se observó menor frecuencia de aneuploidia con tumores mayores de 2cm en 21 (27%) de 77, esto podría explicarse debido que las determinaciones de ploidia son observador dependiente, obtenidas de una forma visual al revisar las laminillas en el estudio histopatológico.

Se ha descrito también la asociación adversa en relación a un mayor tamaño tumoral y la sobreexpresión del oncogen HER2/neu y su relación con receptores

estrogénicos y de progesterona<sup>(4,22,23,24)</sup>. En un estudio realizado por la Dra. Gerson y cols<sup>(4)</sup> se encontró sobreexpresión del oncogen HER2/neu en 64.5%, con presencia de receptores de estrógenos en 58.8% y de progesterona en 61.2%. En nuestro estudio no se demostró relación estadísticamente significativa entre la sobreexpresión del HER2/neu y tumores mayores a 2cm a pesar de la mayor frecuencia de éstos (61.9%).

La presencia de receptores estrogénicos y de progesterona en tumores mayores de 2cm se evidenciaron en nuestro estudio en 67% y 69% respectivamente; correlacionándose adecuadamente con el estudio de la Dra. Gerson y cols.<sup>(4)</sup>

Se ha descrito la presencia del gen supresor mutado p53 como un facilitador del crecimiento tumoral por sus efectos en la apoptosis y en la proliferación celular<sup>(3)</sup>; su expresión, está asociada con una disminución de la sobrevida y del tiempo libre de enfermedad a 5 años ; en dicho estudio se observó la expresión del p53 en 27% de los tumores malignos de la mama, y se demostró la relación de su detección con mayor recurrencia hasta en un 30% cuando se expresaba y de solo en 1% cuando no se detectaba dicha expresión<sup>(3)</sup>.

Se ha asociado también la expresión de p53 con una mayor neovascularidad tumoral, una menor sobrevida, y una recurrencia temprana<sup>(4,25)</sup>, además se ha relacionado como un valor predictivo a la respuesta terapéutica<sup>(4,26,27)</sup>. Debido a su importancia se ha tratado de restaurar la actividad normal del p53 por medio de manipulación genética con resultados aun inciertos hasta el momento.<sup>(4,28)</sup>

En un estudio realizado por Arun <sup>(3)</sup> el 72% de los tumores malignos de mama expresaron p53 y de estos el 60% presentaron metástasis a ganglios axilares ipsilaterales.

En nuestro estudio la mutación del p53 se expresó en 66 pacientes (71.7%) en los tumores malignos de la glándula mamaria, correlacionándose con la literatura. La relación con ganglios axilares positivos para células neoplásicas fue de (75%) en 56 pacientes con p53 positivo ( $p < 0.05$ ) mayor al 60% demostrado por Arun<sup>(3)</sup>.

Se observó en nuestro estudio una relación estadística entre la expresión de p53 contra Grado nuclear alto y Grado Histopatológico III encontrándose una relación en 71.4% y 71% respectivamente ( $p < 0.05$ ).

En nuestro estudio no se observó una relación estadísticamente significativa entre la expresión del p53 y la presencia o no de receptores de estrógenos y de progesterona.

Se ha observado que un alto porcentaje de CM se presenta con cifras elevadas de índices de proliferación (ADN, fase S, Ki67) que usualmente se asocian a un grado nuclear alto<sup>30</sup>; se ha determinado que la relación de cifras elevadas de fase S y Ki67 se asocian a un mayor índice de recurrencia y a un mal pronóstico<sup>(5,29,30)</sup>. Se ha demostrado también que la asociación entre Ki67, tamaño tumoral, presencia de ganglios axilares positivos y la ausencia de receptores hormonales, conlleva un peor pronóstico.

Como se muestra en la tabla # 4, el Ki67 se expresó en 71(78.8%) de 90 muestras patológicas, mientras que la fase S se presentó en 62 (70.4%) de 88 muestras, datos y resultados similares a los reportados por la Dra Cuesta <sup>(10,31)</sup>.

En nuestro estudio se observó que en tumoraciones mayores de 2cm y menores de 5cm (T2) existe una correlación con fase S y Ki67 observándose en 73.6% y 72.7% respectivamente, demostrándose así un mayor índice proliferativo en tumoraciones de mayor tamaño.

Así mismo en nuestro estudio se lograron relacionar los índices de proliferación con la positividad metástasica de los ganglios axilares con una frecuencia de 76.2% con un Ki67 positivo y 23.7% con un Ki67 negativo. ( $p < 0.05$ ) (Tabla 9)

Esta correlación estadística con ganglios axilares positivos no se observó con el otro índice de proliferación celular (fase S) ya que se encontró solo en el 33.9%.

Si se encontró una correlación estadística ( $p < 0.05$ ) entre fase S y aneuploidía en 86.6%; esta correlación estadística no se pudo relacionar con un grado nuclear alto en donde solo el 59% de los pacientes presentaron una fase S alta.

La presencia de ki67 con un grado nuclear alto se observó en el (63.1%) y no alcanzó un valor estadístico significativo ( $p > 0.05$ ); sin embargo la relación del Ki67 con el grado histopatológico III se observó en el (77.5%) ( $p < 0.05$ ).

La relación entre dos variables de índice de proliferación (fase S y Ki67) se observó en el (80.3%) ( $p < 0.05$ ); y de manera interesante no se observó una relación estadísticamente significativa entre el p53 con presencia de ki67, observándose tan solo en el (60%) ( $p > 0.05$ ).

La expresión del gen HER2/neu se ha identificado en un 10 a 30% de CM<sup>(1,32,33)</sup>, sin embargo, en el estudio de la Dra. Gerson la expresión del HER2/neu alcanzó hasta un 70.29%<sup>(4)</sup>. El valor predictivo del HER2/neu ha sido valorado en diferentes multianálisis<sup>(4, 34, 36)</sup>. Slamon<sup>(4, 36)</sup> en un grupo de pacientes con

involucro ganglionar axilar reportó que la amplificación del gen HER2/neu se asocia a una reducción del tiempo libre de enfermedad y de sobrevida.<sup>(37, 8)</sup>

En una revisión realizada por Ross y cols<sup>(1)</sup> en su departamento de patología en 52 estudios de 73 (71.1%) en los análisis multivariados se observó un pronóstico adverso relacionado con la sobreexpresión de HER2/neu y en contraste 8 estudios (10%) del total<sup>(38-46)</sup> no mostraron un pronóstico adverso.

Se ha descrito en otros trabajos la relación del HER2/neu como un factor adverso, el cual cuando estos pacientes son tratados con quimioterapia adyuvante aumenta su sobrevida comparados con el grupo control<sup>(8)</sup>.

En otros, se han descrito la asociación de éste gen con la presencia de ganglios enfermos y un grado nuclear alto<sup>(1,47)</sup>, en otros, la asociación a tumores mayores de 2cm con comedocarcinoma<sup>(15)</sup>, algunos autores le confieren un mayor valor pronóstico a la presencia de este oncogen que al estado ganglionar metastásico sobretodo cuando coexiste en pacientes jóvenes<sup>(47,48)</sup>. Puede también asociarse a una mayor agresividad al relacionarse con p53 positivo<sup>(47)</sup>, observándose una menor respuesta al uso de tamoxifén<sup>(49)</sup> o a terapias citotóxicas<sup>(50,51)</sup>. Puede asociarse al carcinoma lobulillar infiltrante en un 10%<sup>(52)</sup>.

La sobreexpresión de HER2/neu y receptores hormonales negativos ha sido descrita en numerosos estudios<sup>(10)</sup>, aunque algunos autores no encontraron una relación entre estas dos variables<sup>(53)</sup>, la sobreexpresión del gen HER2/neu en los estudios<sup>(53)</sup> que lo correlacionan con la presencia de receptores hormonales estrogénicos negativos hasta en un 47%, y su relación con Ki67 elevado fue hasta de un 89% de los casos<sup>(10)</sup>.

Stomper señaló una mayor sobreexpresión del HER2/neu en tumores aneuploides<sup>(54)</sup> alcanzando hasta un 72%; pero según la Dra. Cuesta y cols. en su revisión la sobreexpresión observada fue de solo 46.3%<sup>(10)</sup>.

En nuestro estudio (Tabla 7) la sobreexpresión de HER2/neu se presentó en un 58.8%, un poco mayor de lo encontrado por la Dra. Cuesta y cols<sup>(10)</sup>.

La relación de HER2/neu positivo con receptores de estrógenos positivos fue de 18.5% y del 89.7% en pacientes con HER2 negativo ( $p < 0.05$ )

Se encontró en nuestro estudio una relación estadísticamente significativa entre la presencia de ganglios axilares positivos (más de 3) con una sobreexpresión del HER2/neu positivo en el 73.6% de los tumores malignos estudiados. ( $p < 0.05$ ).

No se observó una relación estadística entre la sobreexpresión del HER2/neu con la positividad de p53, observándose un p53 positivo solo el 30% de los tumores que sobreexpresaron HER2/neu positivo.

No se observó una relación estadísticamente significativa con la sobreexpresión del HER2/neu con tumores aneuploides, observándose aneuploidia en 33% de los tumores con sobreexpresión del HER2/neu, resultados completamente diferentes a lo reportado por Stomper<sup>(54)</sup>.

Se observó una mayor frecuencia de sobreexpresión del HER2/neu en tumores con un grado nuclear alto (+++) en 68.4% con un HER2/neu positivo aunque sin alcanzar una relevancia estadística ( $p > 0.05$ ).

De manera interesante observamos una relación estadística significativa entre la sobreexpresión del HER2/neu y la edad, en donde se observó que en menores de 35 años 62.5% expresaron un HER2/neu positivo, mientras que en mayores de 35



años 25.9% expresaron dicho oncogen positivo; ésta relación se describió por Xing Lu y sus cols.<sup>(48,6)</sup>; además expresan en sus reportes una relación entre receptores de estrógenos y progesterona negativos y un pronóstico adverso, cuando se asocia a la presencia de un HER2/neu positivo.

#### Resumen:

En el Centro Médico ABC se efectúan estudios que determinan marcadores biológicos como receptores de estrógenos, receptores de progesterona, HER2/neu, fase S, Ki67 y p53, que de acuerdo con el Colegio Americano de Patología se encuentran catalogados como categoría II (en fase de confirmación de su utilidad en el estudio de neoplasias como el cáncer de mama); al relacionarlo en nuestro estudio con otras variables catalogadas como categoría I (utilidad confirmada), los resultados fueron en su mayoría concordantes con lo reportado en diferentes trabajos.

Consideramos que ésta relación se encuentra aún en proceso de ser mejor evaluada; y en éste momento, en cuanto al valor pronóstico no hay duda que son útiles en el estudio integral de las neoplasias malignas, además algunos de ellos como lo es el de la sobreexpresión del oncogen HER2/neu, puede determinar una conducta terapéutica o utilizar terapias específicas como lo es el uso del trastuzumab (Herceptin<sup>MR</sup>) con otras drogas quimioterapéuticas que pueden en conjunto modificar el pronóstico y sobrevida de ese grupo de pacientes.

La utilidad de los diferentes marcadores biológicos, como factores pronósticos, valoración de la actividad tumoral y pauta para normar conductas terapéuticas es obvia en la mayoría de ellos como pudimos comprobar en nuestro estudio; sin

embargo en algunos posiblemente deberá de ser sustentado aún por estudios subsecuentes que demuestren su utilidad o que pudieran inclusive determinar su exclusión del grupo de marcadores tumorales que en éste momento son utilizados rutinariamente en el Centro Médico ABC para el estudio de las neoplasias malignas como lo es el cáncer mamario.

## REFERENCIAS

- 1.- Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, Symmans WF, Puztai L, Bloom KJ The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003;8(4):307-25. Review.
- 2.- Bland KI. Failure of routine axillary nodal sampling to predict survival outcomes in lymph node-negative (N0) breast cancer. *Ann Surg*. 2003 Feb;237(2):168-70. No abstract available.
- 3.- Arun B, Kilic G, Yen C, Foster B, Yardley D, Gaynor R, Ashfaq R. Correlation of Bcl-2 and p53 expression in primary breast tumors and corresponding metastatic lymph nodes. *Cancer*. 2003 Dec 15;98(12):2554-9.
- 4.- : Gerson R, Serrano A, Villalobos A, Sanchez-Forghach E, Sanchez-Basurto C, Murillo A, Ortiz-Hidalgo C. Biomarcadores en el pronóstico y respuesta al tratamiento en cáncer mamario. *Gac Med Mex*. 2002 Jan-Feb;138(1):15-24.
- 5.- Michels JJ, Marnay J, Delozier T, Denoux Y, Chasle J. Proliferative activity in primary breast carcinomas is a salient prognostic factor. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):455-64.
- 6.- Kim S, Rimm D, Carter D, Khan A, Parisot N, Franco MA, Bale A, Haffty BG. BRCA status, molecular markers, and clinical variables in early, conservatively managed breast cancer. *Breast J*. 2003 May-Jun;9(3):167-74.
- 7.- Greco M, Agresti R, Cascinelli N, Casalini P, Giovanazzi R, Maucione A, Tomasic G, Ferraris C, Ammatuna M, Pilotti S, Menard S. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg*. 2000 Jul;232(1):1-7.
- 8.- Esteve FJ, Sahin AA, Smith TL, Yang Y, Puztai L, Nahta R, Buchholz TA, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Bacus SS. Prognostic significance of phosphorylated P38 mitogen-activated protein kinase and HER-2 expression in lymph node-positive breast carcinoma. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):499-506.
- 9.- Cornfield DB, Palazzo JP, Schwartz GF, Goonewardene SA, Kovatich AJ, Chervoneva I, Hyslop T, Schwarting R. The prognostic significance of multiple morphologic features and biologic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a study of a large cohort of patients treated with surgery alone. *Cancer*. 2004 Jun 1;100(11):2317-27.
- 10.- Cuesta-Mejias T, Mendoza-Ramon H, Alcaraz-Silva J, Evaristo-Torres J, Ortiz-Hidalgo. Marcadores biológicos en carcinomas mamaros con alta sobreexpresión de proteína HER2/neu. *Ginecol Obstet Mex*. 2001 Apr;69:161-6.
- 11.- Taucher S, Rudas M, Mader RM, Gnant M, Dubsky P, Bachleitner T, Roka S, Fitzal F, Kandioler D, Sporn E, Friedl J, Mittlbock M, Jakesz R. Do we need HER-2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma? *Cancer*. 2003 Dec 15;98(12):2547-53.

- 12.- Tchou J, Morrow M. Available models for breast cancer risk assessment: how accurate are they? *J Am Coll Surg.* 2003 Dec;197(6):1029-35. Review.
- 13.- Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg.* 2003 Apr;237(4):474-82. Review.
- 14.- Linjawi A, Kontogianna M, Halwani F, Edwardes M, Meterissian S. Prognostic significance of p53, bcl-2, and Bax expression in early breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2004 Jan;198(1):83-90.
- 15.- Gillanders WE, Mikhitarian K, Hebert R, Mauldin PD, Palesch Y, Walters C, Urist MM, Mann GB, Doherty G, Herrmann VM, Hill AD, Eremim O, El-Sheemy M, Orr RK, Valle AA, Henderson MA, Dewitty RL, Sugg SL, Frykberg E, Yeh K, Bell RM, Metcalf JS, Elliott BM, Brothers T, Robison J, Mitas M, Cole DJ. Molecular detection of micrometastatic breast cancer in histopathology-negative axillary lymph nodes correlates with traditional predictors of prognosis: an interim analysis of a prospective multi-institutional cohort study. *Ann Surg.* 2004 Jun;239(6):828-37; discussion 837-40.
- 16.- Fey MF. Impact of the Human Genome Project on the clinical management of sporadic cancers. *Lancet Oncol.* 2002 Jun;3(6):349-56.
- 17.- Linjawi A, Kontogianna M, Halwani F, Edwardes M, Meterissian S. Prognostic significance of p53, bcl-2, and Bax expression in early breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2004 Jan;198(1):83-90.
- 18.- Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D, Fisher ER, Lippman ME, Wickerham DL, Wolmark N. *erbB-2* and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer.
- 19.- Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, Barcos M, Cirincione C, Edgerton S, Allred C, Norton L, Liu ET. *erbB-2*, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Sep 16;90(18):1346-60.
- 20.- Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, Choti MA, Lange JR, Dooley WC, Zeiger MA. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1998 Mar;5(2):140-9.
- 21.- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 1;20(3):719-26.
- 22.- Epstein RJ. Routine or delayed axillary dissection for primary breast cancer? *Eur J Cancer.* 1995 Sep;31A(10):1570-3. Review.
- 23.- Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S. Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 1995 May;13(5):1144-51.
- 24.- Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S. Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. *J Clin Oncol.* 1996 Dec;14(12):3105-11.
- 25.- Dameron KM, Volpert OV, Tainsky MA, Bouck N. Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of thrombospondin-1. *Science.* 1994 Sep 9;265(5178):1582-4.
- 26.- Sahin AA, Valero V. Prognostic factors for invasive breast cancer. *Breast cancer.* Springer, New York 1999: 93-119
- 27.- Gasparini G, Toi M, Gion M, Verderio P, Dittadi R, Hanatani M, Matsubara I, Vinante O, Bonoldi E, Boracchi P, Gatti C, Suzuki H, Tominaga T. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Jan 15;89(2):139-47.
- 28.- Hall P, The challenge of linking basic science and patients management. *The Oncologist,* 1999; 3:218
- 29.- Ewers SB, Attewell R, Baldetorp B, Borg A, Langstrom E, Killander D. Prognostic potential of flow cytometric S-phase and ploidy prospectively determined in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat.* 1992 Jan;20(2):93-108.

- 30.- Bergers E, van Diest PJ, Baak JP. Cell cycle analysis of 932 flow cytometric DNA histograms of fresh frozen breast carcinoma material. Correlations between flow cytometric, clinical, and pathologic variables. MMMCP Collaborative Group. Multicenter Morphometric Mammary Carcinoma Project Collaborative Group. *Cancer*. 1996 Jun 1;77(11):2258-66.
- 31.- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001 Feb;2(2):127-37. Review.
- 32.- Stern DF, Heffernan PA, Weinberg RA. p185, a product of the neu proto-oncogene, is a receptorlike protein associated with tyrosine kinase activity. *Mol Cell Biol*. 1986 May;6(5):1729-40.
- 33.- Noguchi M, Koyasaki N, Ohta N, Kitagawa H, Earashi M, Thomas M, Miyazaki I, Mizukami Y. C-erbB-2 oncoprotein expression versus internal mammary lymph node metastases as additional prognostic factors in patients with axillary lymph node-positive breast cancer. *Cancer*. 1992 Jun 15;69(12):2953-60.
- 34.- Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. *Oncologist*. 1998;3(4):237-252.
- 35.- Baselga J, Seidman AD, Rosen PP, Norton L. HER2 overexpression and paclitaxel sensitivity in breast cancer: therapeutic implications. *Oncology (Huntingt)*. 1997 Mar;11(3 Suppl 2):43-8.
- 36.- Slamon DJ, Clark GM. Amplification of c-erbB-2 and aggressive human breast tumors? *Science*. 1988 Jun 24;240(4860):1795-8.
- 37.- Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer, *N Engl J Med*. 1992 Jul 30;327(5):319-28.
- 38.- Karunakaran D, Tzahar E, Beerli RR, Chen X, Graus-Porta D, Ratzkin BJ, Seger R, Hynes NE, Yarden Y. ErbB-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors: implications for breast cancer. *EMBO J*. 1996 Jan 15;15(2):254-64.
- 39.- Tzahar E, Waterman H, Chen X, Levkowitz G, Karunakaran D, Lavi S, Ratzkin BJ, Yarden Y. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Mol Cell Biol*. 1996 Oct;16(10):5276-87.
- 40.- Paik S, Hazan R, Fisher ER, Sass RE, Fisher B, Redmond C, Schlessinger J, Lippman ME, King CR. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 1990 Jan;8(1):103-12.
- 41.- Descotes F, Pavy JJ, Adessi GL. Human breast cancer: correlation study between HER-2/neu amplification and prognostic factors in an unselected population. *Anticancer Res*. 1993 Jan-Feb;13(1):119-24.
- 42.- Giai M, Roagna R, Ponzone R, De Bortoli M, Dati C, Sismondi P. Prognostic and predictive relevance of c-erbB-2 and ras expression in node positive and negative breast cancer. *Anticancer Res*. 1994 May-Jun;14(3B):1441-50.
- 43.- Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, Cirrincione CT, Budman DR, Wood WC, Barcos M, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med*. 1994 May 5;330(18):1260-6. Erratum in: *N Engl J Med* 1994 Jul 21;331(3):211.
- 44.- Marks JR, Humphrey PA, Wu K, Berry D, Bandarenko N, Kerns BJ, Iglehart JD. Overexpression of p53 and HER-2/neu proteins as prognostic markers in early stage breast cancer. *Ann Surg*. 1994 Apr;219(4):332-41.
- 45.- Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, Pritzker KP, Hartwick RW, Hanna W, Lickley L, Wilkinson R, Qizilbash A, Ambus U, Lipa M, Weizel H, Katz A, Baida M, Mariz S, Stoik G, Dacamara P, Strongitharm D, Geddie W, McCready D. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1340-9.
- 46.- Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, Gundersen S, Host H, Marthin J. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14-30 years. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):804-13

- 47.- Bianchi S, Paglierani M, Zampi G, Cardona G, Cataliotti L, Bonardi R, Ciatto S. Prognostic significance of c-erbB-2 expression in node negative breast cancer. *Br J Cancer*. 1993 Mar;67(3):625-9.
- 48.- Xing WR, Gilchrist KW, Harris CP, Samson W, Meisner LF. FISH detection of HER-2/neu oncogene amplification in early onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;39(2):203-12.
- 49.- Ferrero-Pous M, Hacene K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res*. 2000 Dec;6(12):4745-54.
- 50.- Jukkola A, Bloigu R, Soini Y, Savolainen ER, Holli K, Blanco G. c-erbB-2 positivity is a factor for poor prognosis in breast cancer and poor response to hormonal or chemotherapy treatment in advanced disease. *Eur J Cancer*. 2001 Feb;37(3):347-54.
- 51.- Tsutsui S, Ohno S, Murakami S, Hachitanda Y, Oda S. Prognostic value of c-erbB2 expression in breast cancer. *J Surg Oncol*. 2002 Apr;79(4):216-23.
- 52.- Rosenthal SL, Depowski PL, Sheehan CE, Ross JS. Comparison of HER-2/neu oncogene amplification detected by fluorescence in situ hybridization in lobular and ductal breast cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2002 Mar;10(1):40-6.
- 53.- Clark GM, McGuire WL. Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res*. 1991 Feb 1;51(3):944-8. Review.
- 54.- Stomper PC, Budnick RM, Stewart CC. Use of specimen mammography-guided FNA (fine-needle aspirates) for low cytometric multiple marker analysis and immunophenotyping in breast cancer. *Cytometry*. 2000 Jun 15;42(3):165-73.