

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**“INFLUENCIA DE LA FRECUENCIA Y RELACIÓN DE LOS RECEPTORES
HORMONALES (ESTRÓGENO Y PROGESTERONA) EN LA SOBREVIVENCIA
DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL CENTRAL
SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX DEL 01 DE ENERO DE 2002 AL 30
DE JUNIO DE 2007”**

T E S I S

Q U E P R E S E N T A

DR. CARLOS ALBERTO RODRÍGUEZ MARTÍNEZ.

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

CIRUGÍA GENERAL

TUTOR DE TESIS:

DR. JORGE ROBLES AVIÑA.

**CIRUJANO ONCÓLOGO
JEFE DE SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

MÉXICO D. F.

DICIEMBRE DE 2008.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Carlos Fernando Díaz Aranda

Director HCSAE

Dra. Judith López Zepeda

Jefe del Servicio de Enseñanza e Investigación

Dr. Javier Luna Martínez

Jefe del Servicio de Cirugía General

Dr. Jorge Robles Aviña.

Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica y Asesor de Tesis

Dr. Cesar Alejandro Arce Salinas.

Médico Especialista En Medicina Interna, Asesor Metodológico

GRACIAS A TODOS,

A Dios, por demostrarme su existencia, que puso los medios para entrar a la especialidad; me dio la fortaleza física y espiritual.

A mis Padres, mi hermano y mis hermanas, que me otorgaron su apoyo total e incondicional de que podría terminar.

A Rebeca, por el apoyo que me has dado para continuar y seguir con mi camino, por tu paciencia, tu confianza y darme gratos momentos.

A mis amigos, los que han pasado y los que se han quedado.

A los Doctores, mis maestros, a cada uno de los que se involucraron en mi formación profesional.

Quisiera nombrarlos a cada uno de ustedes pero son muchos, pero eso no quiere decir que no me acuerde de cada uno.

INDICE

I. Planteamiento del problema	1
II. Marco teórico	2
III. Justificación	5
IV. Hipótesis	5
V. Objetivo general	6
VI. Definición de universo	6
VII. Criterios de inclusión	6
VIII. Criterios de exclusión	7
IX. Tamaño de la muestra	7
X. Metodología	7
XI. Métodos de selección de la muestra	9
XII. Definición de variables.	9
XIII. Resultados	10
XIV. Análisis	17
XV. Discusión	27
XVI. Conclusión	30
XVII. Bibliografía	31

I. Planteamiento del problema.

El cáncer de mama es la principal causa de muerte en el género femenino, en el manejo del cáncer de mama se requiere conocer además de las características y estadios del tumor otros factores que pueden influenciar sobre decisiones durante su tratamiento.

Los Receptores hormonales como estrógenos y progesterona se han implicado como biomarcadores pronósticos en cáncer de mama, diversas series han propuesto que sus resultados, ya sea por la presencia o ausencia de cada uno de ellos o bien la combinación de ambos pueden ser considerados en la decisión terapéutica, sus hallazgos también se han relacionado con mejoría de sobrevida.

Nuestro interés será evaluar si estos hallazgos tienen reproducibilidad con los encontrados en otros grupos de estudio en relación a nuestra población derechohabiente en quienes aparentan tener un alto índice de supervivencia, por lo que la pregunta sería
¿La presencia o ausencia de estos marcadores debe tomarse en cuenta como factor pronóstico durante la evolución del padecimiento en cáncer de mama?

II. Marco teórico.

El cáncer de mama es la causa más común de muerte en el género femenino a nivel mundial (1), representa un gran problema de salud pública. En los países en desarrollo, la incidencia aumenta día a día, resultando una incidencia por arriba del 5% por año (2).

México no es la excepción, en 1998 se reportó 11% de las mujeres con cáncer, en el 2000 se incrementó al 18%, (3,4)

El Instituto Nacional del Cáncer estima que 1 de cada 8 mujeres en Estados Unidos cursara con cáncer de mama a lo largo de su vida (5) el cálculo del número de casos nuevos es de 178,480 y 40,460 defunciones por cáncer de mama (en mujeres solamente) en los Estados Unidos de América en 2007(6), en el año 2003 se diagnosticaron 212,600 nuevos casos de cáncer de mama con 40,200 muertes por dicha enfermedad.(5)

Recientemente el mensaje principal es realizar programas para la detección precoz como la mejor protección para el cáncer de mama ya que es una enfermedad que no se puede prevenir. (7) Con el advenimiento de estudios genéticos y modelos estadísticos para el riesgo de estratificación más mujeres se han identificado con alto riesgo para padecer cáncer de mama, con opciones de tratamiento para reducir el riesgo variando la eficacia en cada paciente. Estos incluyen el examen clínico y por imagen, quimioprevención, salpingooforectomía profiláctica y mastectomía profiláctica. (8)

Existe en la literatura una gran cantidad de factores que evalúan el riesgo de cáncer de mama y su manejo, entre ellos figuran la edad, antecedentes ginecológicos, enfermedades benignas proliferativas y no proliferativas, patología mamaria benigna, historia familiar para cáncer de mama y mutaciones del BRCA1 y BRCA2, (9,10). Desafortunadamente el cáncer de mama es también la principal causa de muerte en mujeres de entre 40 y 50

años de edad, y es considerado como una enfermedad típicamente presente en la fase postmenopausica e incrementándose su incidencia con la edad (11).

Es importante establecer la diferencia entre un marcador con valor pronóstico, de uno predictivo, ya que el primero informa sobre la evolución de un paciente al momento del diagnóstico, independiente del tratamiento; mientras que el segundo, proporciona la capacidad de saber la probabilidad de respuesta terapéutica ante una modalidad de tratamiento establecida (12)

Hay un interés creciente en el rol importante que desempeñan los receptores estrogénicos en el cuidado clínico de pacientes con cáncer de mama (13,14), ya que aquellas mujeres que presentan tumor con receptor de estrógeno (RE) positivo y/o receptor de progesterona (RP) positivo tienen un bajo riesgo de mortalidad comparado a las mujeres con tumor RE negativo y RP negativo, resultando su presencia como un factor independiente predictivo en la evolución de esta enfermedad. (15,16)

Puede ofrecerse terapia endocrina adyuvante en pacientes con respuesta endocrina de la enfermedad por periodos de hasta 5 años (17). Utilizándose tamoxifeno e inhibidores de la aromatasas (anastrozol, letrozol y exemestane) (18). Observándose mejoría en la sobrevida en pacientes con RE y RP positivos. (19-22)

La mayoría de los cánceres de mama expresan RE y/o RP pero la presencia de estos receptores de hormonas predicen beneficio clínico en solamente 30 a 50% de las mujeres con enfermedad avanzada que reciben la primera línea de tratamiento endocrina y 15 a 30% que reciben la segunda línea de tratamiento (23).

La quimioterapia adyuvante fue inicialmente utilizada para el tratamiento de carcinoma de mama localmente avanzado para mantener un control local y en lo posible ayudar en la sobrevida. Más recientemente la estrategia ha sido extender el manejo a pacientes con

enfermedad operable, elegible para mastectomía, incrementándose el porcentaje de cirugía conservadora de mama. (24). Estableciéndose el estatus de receptores hormonales positivos como un factor pronóstico favorable y también un fuerte factor predictivo en la respuesta a la terapia hormonal adyuvante (25).

En base al estatus de RE y RP se establecen cuatro subtipos que dependen de la combinación que se utilizan para predecir la respuesta a la manipulación hormonal, el tratamiento clínico y los criterios de selección para la terapia, observándose que los tumores en que ambos receptores son positivos presentan mejor respuesta que los que ambos son negativos que observan una pobre respuesta al tratamiento (26). Observándose esta discordancia en el estatus de los receptores hormonales con gran impacto en la sobrevida (27-29).

III. JUSTIFICACION.

Las pacientes con cáncer de mama requieren de estrategias terapéuticas adaptadas a las características biológicas y clínicas del tumor; con el fin de guiar la decisión terapéutica el médico necesita factores pronósticos y predictivos para determinar la evolución de la enfermedad en función del tratamiento recibido, entre estos factores esta la detección inmunohistoquímica de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) por considerarse su positividad factor pronóstico en la evolución de la enfermedad y que la discordancia en el estatus de estos receptores observa un gran impacto en la sobrevida que puede ser modificada con el inicio de la terapia endocrina adyuvante, necesitando determinar la influencia de la frecuencia y relación que determinan las diferentes combinaciones en la determinación de RE y RP en cuanto a su positividad y negatividad al evaluar mediante estas técnicas de apoyo sobrevida de nuestros pacientes, permitirá al igual que estudios en otras etnias, evaluar utilidad e influencia en sobrevida, el estudio pretende analizar de manera retrospectiva si conviene a futuro considerar dicha evaluación en un estudio de cohorte.

IV. HIPOTESIS:

HIPOTESIS VERDADERA:

La presencia de receptores hormonales solos o combinados en las pacientes con cáncer de mama se relaciona con buen pronóstico en la sobrevida de la enfermedad.

HIPOTESIS NULA:

La presencia de receptores hormonales solos o combinados en las pacientes con cáncer de mama se relaciona con mal pronóstico en la sobrevida de la enfermedad.

V. OBJETIVO GENERAL.

El objetivo principal fue determinar la influencia de la frecuencia así como la relación de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) según su positividad y/o negatividad de ambos receptores en la sobrevida de pacientes con cáncer de mama en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX de Enero 01 de 2002 a Junio 30 de 2007

VI. DEFINICION DEL UNIVERSO:

Todos los casos de cáncer de mama en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX del 01 de Enero de 2002 al 30 de Junio de 2007 tratados en el servicio de oncología.

VII. CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1.- Todos los pacientes del género femenino con cáncer de mama tratados en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX del 01 de Enero del 2002 al 30 de Junio de 2007, que se haya requerido de tratamiento quirúrgico.
- 2.- Que se pueda obtener el expediente clínico con los datos de interés.
- 4.- Los pacientes que se realizo determinación inmunohistoquímica para receptores hormonales.
- 5.- Paciente con cáncer de mama en estadios clínicos II a estadio clínico III en sus diferentes fases y tipos de tratamiento oncológico

VIII. CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1.- Pacientes del género masculino con cáncer de mama
- 2.- Pacientes con cáncer de mama en estadios clínicos I y estadio clínico IV.
- 5.- Pacientes con cáncer de mama y otro cáncer primario, excepto cáncer de piel, melanoma y cáncer cervicouterino.

IX. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se realizó la revisión sistemática de todos los expedientes clínicos incluyéndose en total 163 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el sistema de cómputo de PEMEX y del archivo clínico del Hospital Central Sur de Alta especialidad PEMEX-Picacho.

X. METODOLOGIA:

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.

Después de obtener la aceptación del Comité Local de Ética del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX (HCSAE-PEMEX), se realizó un ensayo descriptivo, observacional, retrospectivo, longitudinal y serie de casos. Al cumplir con los criterios de inclusión se incluyeron un total de 163 pacientes para realizar muestreo de los diferentes tipos de reporte de los marcadores hormonales de estrógeno y progesterona.

Así como se recabó el reporte histopatológico de todas las piezas quirúrgicas enviadas por el servicio de oncología quirúrgica a las cuales se les realizó determinación inmunohistoquímica de receptores hormonales de estrógeno y progesterona independiente del tipo de técnica quirúrgica implementada.

La determinación de los receptores hormonales (RH) se realizó por el servicio de patología por medio de inmunohistoquímica según los parámetros utilizados en el HCSAE-PEMEX de la siguiente manera

INMUNOHISTOQUÍMICA (Técnica utilizada por servicio de patología)

Al obtenerse la pieza quirúrgica:

- 1.- Se fija en formol buffer no más de 24 hrs,
- 2.- Se deshidrata el tejido en 12 pasos por espacio de una hora cada uno,
- 3.- Se incluyen en parafina a 60 grados, se cortan secciones de 3 micras en laminillas polinizadas,
- 4.- Se introducen en estufa a 60 grados no más de una hora,
- 5.- Se hidrata y se coloca en recuperador Target retrieval y olla express durante 15 minutos
- 6.- Se deja enfriar a temperatura ambiente durante 20 minutos
- 7.- Se coloca en bloqueador de peroxidasa durante 5 minutos y se lava con solución buffer,
- 8.- Se coloca primario receptor de estrógeno y progesterona por 30 minutos y se lava con solución buffer.

- 9.-Se coloca en polímero Envision System Labelled polymer por 30 minutos y se lava en solución buffer,
- 10.- Se coloca en cromógeno Dab Substract por 5 minutos y se lava con solución buffer
- 11.- Se contrasta con hematoxilina durante 1 minuto
- 12.- se deshidrata y se monta en resina sintética.

El análisis estadístico se realizó por medio del software SPSS-16, se analizó la frecuencia de cada uno de los receptores hormonales (RH) en la población estudiada, así como en la población de estudio pre y postmenopáusica, de manera respectiva, se compararon las frecuencias de los RH y el grado tumoral según el grado de diferenciación con la clasificación de Scarf Bloom Richarson (SBR) y este mismo su relación con la menopausia y la recurrencia del cáncer de mama por pruebas de Kaplan-Meier, así como una regresión logística binaria para determinar los factores de riesgo de mal pronóstico en el cáncer de mama y la sobrevida en relación a los parámetros de estudio.

XI. METODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Se realizó una revisión sistemática del archivo clínico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, así como el control de citas del sistema electrónico de servicios médicos de PEMEX también se realizó una revisión sistemática de reportes de histopatología de las piezas quirúrgicas de servicios de salud de PEMEX así como de laminillas y bloques de parafina en caso necesario para corroborar el reporte positivo o negativo de los receptores hormonales estrógeno y/o progesterona y compararlos en los diferentes tipos de pacientes según las variables.

XII. DEFINICION DE VARIABLES.

Variables Independientes: (probable relación de causa)

Edad

Pre menopausia
Pos menopausia
Receptores hormonales (estrógeno y progesterona) positivos o negativos
Estadio clínico del cáncer de mama
Grado tumoral
Recurrencia

Variables dependientes: (efecto)

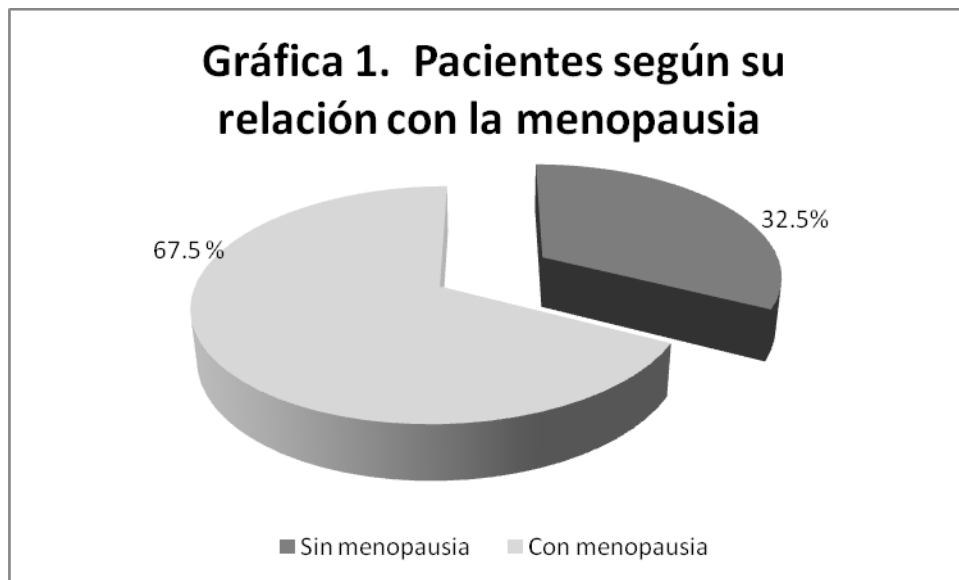
VIVE O MUERE
TIEMPO DE SOBREVIDA

XIII. RESULTADOS.

Durante el estudio se incluyeron un total de 163 pacientes, el rango de edad fue de 16 a 83 años con una media de 53 (Tabla 1), de las cuales, 110 se presentaron con menopausia (67.5%) y 53 (32.5%) se reportaron sin menopausia. (Figura 1)

TABLA 1. Total de pacientes con cáncer de mama y edad media

<i>Total de Pacientes</i>	<i>N = 163</i>
Mediana de edad	53 años
Edad máxima	83 años
Edad Mínima	16 años



De entre el total de las pacientes el estatus de los receptores hormonales para estrógeno positivo-progesterona positivo resultaron 61 pacientes (37.4%), para estrógeno positivo-progesterona negativo fueron 14 pacientes (8.6%), para estrógeno negativo-progesterona positivo fueron 13 pacientes (8.0%), y para estrógeno negativo-progesterona negativo 75 pacientes con un 46%. (Tabla 2)

Tabla 2. Relación según el estatus de los receptores hormonales

Estrógeno-Progesterona

Estrógeno	Progesterona	Frecuencia (n)	Porcentaje
Positivo	Positivo	61	37.4
Positivo	Negativo	14	8.6
Negativo	Positivo	13	8.0
Negativo	Negativo	75	46.0
TOTAL		163	100.0

Se tomo en cuenta el grado de diferenciación tumoral según la escala Scarf Bloom Richarson (SBR) resultando tumor bien diferenciado en 45 pacientes con un 27.6%, moderadamente diferenciado en 90 (55.2%), y mal diferenciado en 28 pacientes siendo un 17.2%. (Tabla 3)

Tabla 3. Frecuencia según el grado tumoral Scarf Bloom Richarson de cáncer de mama

<i>Grado Tumoral</i>	<i>Frecuencia (n)</i>	<i>Porcentaje</i>
Bien diferenciado	45	27.6
Moderadamente diferenciado	90	55.2
Mal diferenciado	28	17.2
Total	163	100.0

Del total de las pacientes incluidas en el estudio 53 (32.5%) no presentaban menopausia y su relación fue con respecto al estatus de los receptores hormonales estrógeno positivo-progesterona positivo en 15 casos (9.2%), estrógeno positivo-progesterona negativo en 6 (3.7%), estrógeno negativo-progesterona positivo en 8 (4.9%) y estrógeno negativo-progesterona negativo en 24 (14.9%); para las pacientes con menopausia que sumaron 110 del total (67.5%) el estatus para los receptores hormonales estrógeno positivo-progesterona positivo en 46 pacientes (28.2%), estrógeno positivo-progesterona negativo en 8 (4.9%), estrógeno negativo-progesterona positivo en 5 (3.1%), y para estrógeno negativo-progesterona negativo 51 pacientes (31.3%%). (Tabla 4)

Tabla 4. Relación de pacientes según el estatus de los receptores hormonales

Estrógeno-progesterona y menopausia

Menopausia	Estrógeno	Progesterona	Frecuencia (n)	Porcentaje
Sin	Positivo	Positivo	15	9.2
Menopausia	Positivo	Negativo	6	3.7
	Negativo	Positivo	8	4.9
	Negativo	Negativo	24	14.7
	<i>Subtotal</i>		53	32.5
Con	Positivo	Positivo	46	28.2
Menopausia	Positivo	Negativo	8	4.9
	Negativo	Positivo	5	3.1
	Negativo	Negativo	51	31.3
	<i>Subtotal</i>		110	67.5
TOTAL			163	100

En cuanto a la relación de las pacientes sin menopausia y el grado tumoral SBR bien diferenciado se reportaron 17 (10.4%) , moderadamente diferenciado en 28 (17.2%) y mal diferenciado en 8 (4.9%), así como para las pacientes con menopausia y el SBR bien diferenciado fueron 28 (17.2%), en el moderadamente diferenciado en 62 (38%), y mal diferenciado en 20 pacientes (12.3%) (Tabla 5).

**Tabla 5. GRADO TUMORAL SCARF BLOOM RICHARDSON (SBR) Y
RELACION CON LA MENOPAUSIA**

MENOPAUSIA	GRADO TUMORAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SIN	Bien diferenciado	17	10.4
MENOPAUSIA	Moderadamente diferenciado	28	17.2
	Mal diferenciado	8	4.9
	<i>Subtotal</i>	<i>53</i>	<i>32.5</i>
CON	Bien diferenciado	28	17.2
MENOPAUSIA	Moderadamente diferenciado	62	38.0
	Mal diferenciado	20	12.3
	<i>Subtotal</i>	<i>110</i>	<i>67.5</i>
	TOTAL	163	100

Se presento recurrencia del cáncer de mama en 29 pacientes (17.8%), y en 134 (82.2%) no hubo recurrencia (Tabla 5), del total de los 29 casos de pacientes con recurrencia 17 (58.6%) fallecieron y 12 (41.4 %) se encuentran vivos con actividad tumoral.

Tabla 5. Relación de recurrencia con el cáncer de mama.

Cáncer de Mama	Frecuencia	Porcentaje
Sin recurrencia	134	82.2
Con recurrencia	29	17.8
TOTAL	163	100

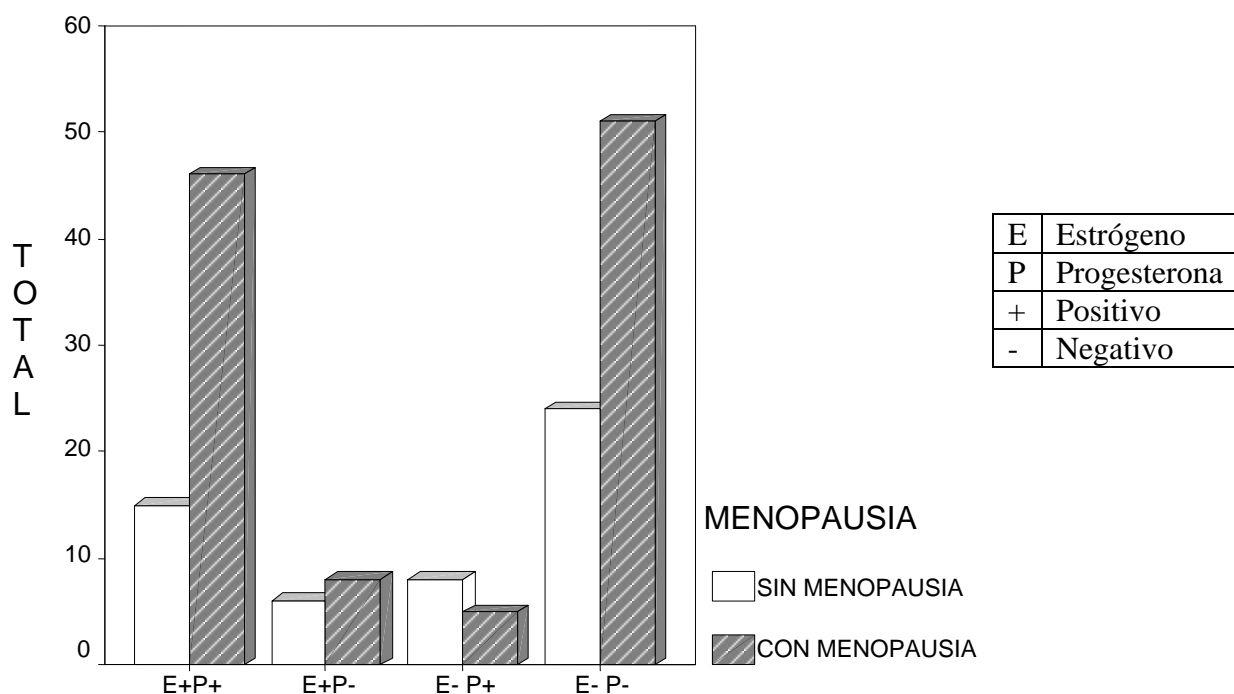
Se realizó una revisión global de los diferentes sitios de recurrencia, entre los que se encontraron principalmente en mama contra lateral (21.7%), pulmón (21.7%), sistema nervioso central (16.3%) e hígado (13.6%) (Tabla 6).

Tabla 6. Sitios de mayor recurrencia

SITIO	No CASOS.	PORCENTAJE.
MAMA CONTRALATERAL	8	21.7
PULMON	8	21.7
SNC	6	16.3
HIGADO	5	13.6
LOCAL	4	10.8
HUESO	4	10.8
PERITONEO	2	5.5
TOTAL	37	100

XIV. ANALISIS.

Se observó que las pacientes con menopausia tienen porcentajes altos de receptores de estrógeno positivos y progesterona positivos, también de ambos negativos, solo que en este último grupo el porcentaje es menor en pacientes sin menopausia. (Grafica 1 y Tabla 7)



Grafica 2. ESTATUS DE RECEPTORES ESTROGENO-PROGESTERONA EN PACIENTES SEGUN LA MENOPAUSIA

Tabla 7. ESTATUS DE RECEPTORES ESTROGENO-PROGESTERONA EN PACIENTES CON MENOPAUSIA

		ESTATUS DE RECEPTORES ESTROGENO-PROGESTERONA				Total
		E+P+	E+P-	E- P+	E- P-	
MENOPAUSIA	SIN MENOPAUSIA	15	6	8	24	53
	CON MENOPAUSIA	46	8	5	51	110
Total		61	14	13	75	163

En el análisis bivariado, el estadio IIIB tiene riesgo para mortalidad, con una RM de 9.25 con intervalo de confianza de 95% (4.52-18.86), siendo que los que presentaron este factor fueron un total de 7 y de ellos el 71% murieron. En el caso de los que estaban fuera del estadio IIIB fallecieron 12 de 156 (8%), resultando con diferencias estadísticamente significativas con X² (29.133) p= 0.000 (Tabla 8)

Tabla 8 ANALISIS BIVARIADO DEL ESTADIO IIIB Y MUERTE

		MUERTE		Total
		VIVE	MUERTE	
ESTADIO IIIB	SIN ESTADIO IIIB	144	12	156
	CON ESTADIO IIIB	2	5	7
Total		146	17	163

Se identificó que la recurrencia del cáncer de mama influye para mortalidad, resultando un total de 134 pacientes que no tuvieron recurrencia en donde solo uno murió que representa el 0.7%, en cambio los pacientes que tuvieron recurrencia fueron 29 y de ellos fallecieron 16 (55%). Esto muestra también diferencias estadísticamente significativas con una X² de 75.59 (p=0.000), y la RM 71.4 con IC al 95% (10.2-500) (Tabla 9)

Tabla 9. ANALISIS DE RECURRENCIA DE CANCER DE MAMA Y MUERTE

		MUERTE		Total
		VIVE	MUERTE	
RECURRENCIA DE CANCER DE MAMA	SIN RECURRENCIA	133	1	134
	SI TIENE RECURRENCIA	13	16	29
Total		146	17	163

En el análisis de Regresión logística, los factores de mal pronóstico para mortalidad son Etapa clínica IIIB y la recurrencia que influyen en la mortalidad pero no alcanzan riesgo significativo ya que la RM fue <1 , la cual tiene intervalos amplios pero se mantiene con un Wald mayor a 3.84 (Tabla 10), considerándose que para mortalidad las demás variables no tienen significancia estadística.

Tabla 10. Factores de mal pronóstico para mortalidad

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
								Bajo	Alto
Paso 1	Recurrencia	5.097	1.070	22.674	1	.000	163.479	20.062	1332.118
	Muerte	-4.889	1.003	23.755	1	.000	.008		
Paso 2	EC IIIB	3.133	1.623	3.729	1	.053	22.953	.954	552.045
2	Recurrencia	5.018	1.131	19.696	1	.000	151.166	16.479	1386.647
	Muerte	-5.146	1.075	22.929	1	.000	.006		

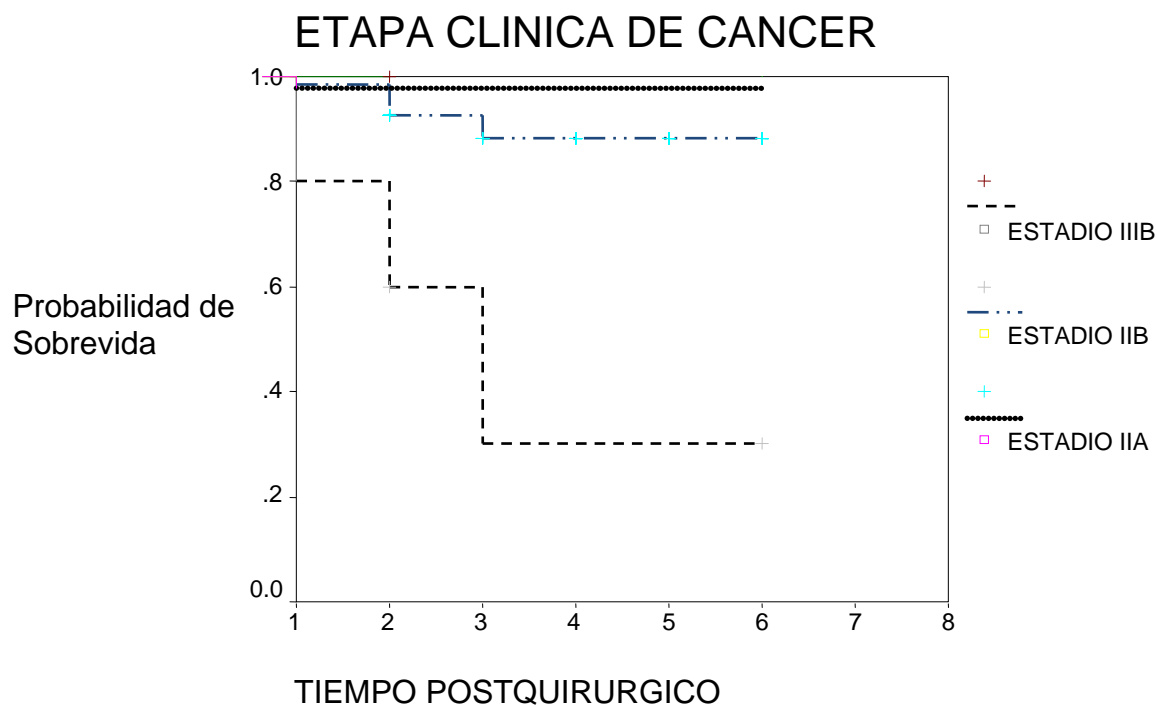
a. Variable(s) Paso 1: Recurrencia de cáncer de mama.

b. Variable(s) Paso 2: Etapa Clínica IIIB.

Analizando la probabilidad de sobrevida con curvas de Kaplan-Meier en relación al estadio del cáncer de mama, muestra diferencias significativas entre el estadio III vs IIA y IIB, esto tiene diferencia estadísticamente significativa probado por la prueba de Log-Rank (21.73) y una $p (\leq 0.002)$

Las diferencias en sobrevida se aprecian con menor probabilidad de supervivencia desde los 3 años (30%) en el postquirúrgico en estadios más avanzados. (grafica 3)

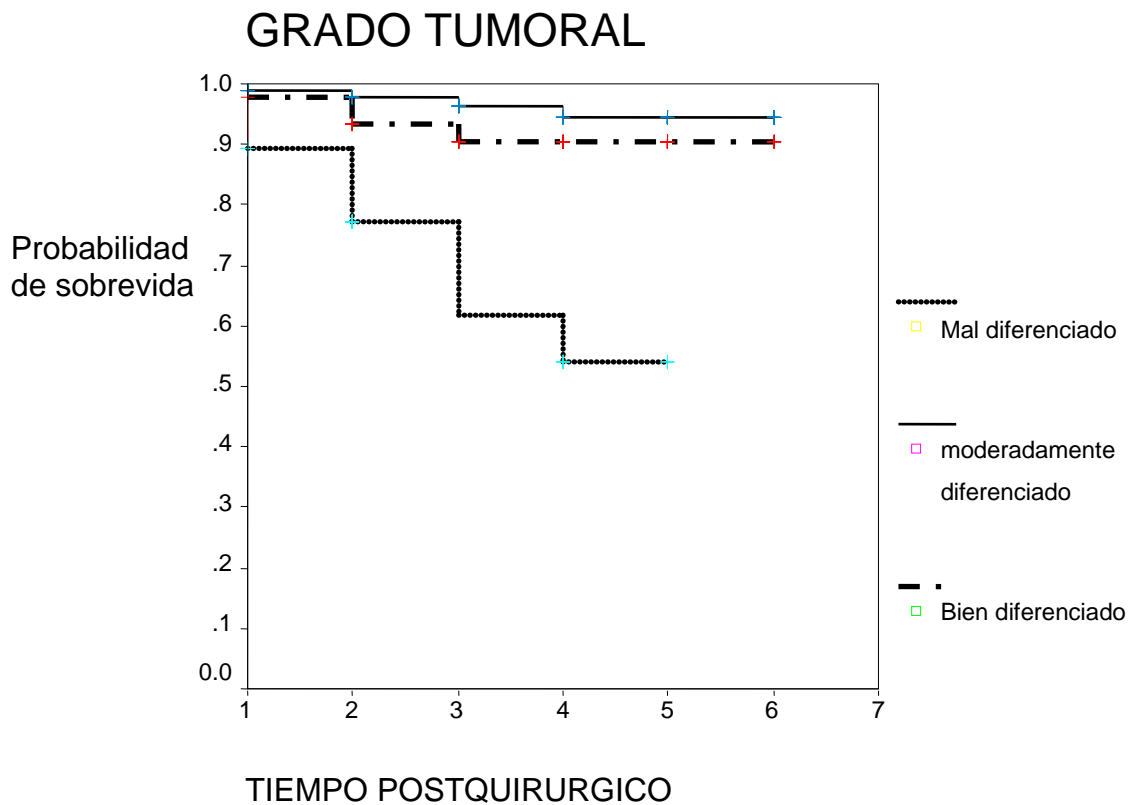
Grafica 3. Estadio Clínico del cáncer de mama y probabilidad de sobrevida (Kaplan-Meier)



El resultado en cuanto al grado de diferenciación tumoral marca diferencias en el desenlace postquirúrgico a partir del segundo año para el grado mal diferenciado al compararlo con los bien diferenciados y moderadamente diferenciados.

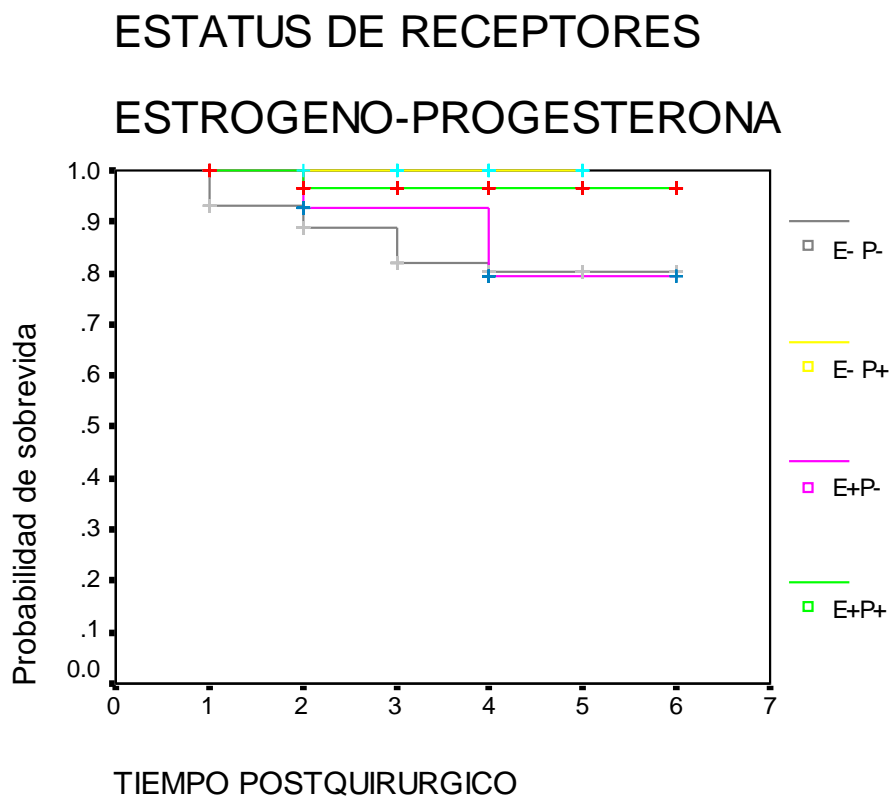
En aquellos catalogados como mal diferenciados, la probabilidad de sobrevida es del 80% a los 2 años de 60% a los 3 años, la probabilidad de un 50% a partir del cuarto año de postquirúrgico. (Gráfica 3)

Grafica 4. Grado Tumoral y Sobrevida en relación a la sobrevida (Kaplan-Meir)



La probabilidad de sobrevida cae en un 20% en el postquirúrgico a los 4 años de seguimiento en el grupo de pacientes Estrógeno positivo-Progesterona negativo y en aquellos que tienen ambos negativos, tienen mejor pronóstico a largo plazo los que son Estrógeno negativo-progesterona positivo o los que tienen ambos positivos la prueba estadística es significativa entre estos grupos la prueba de Log Rank es de 0.03. (Gráfica 5)

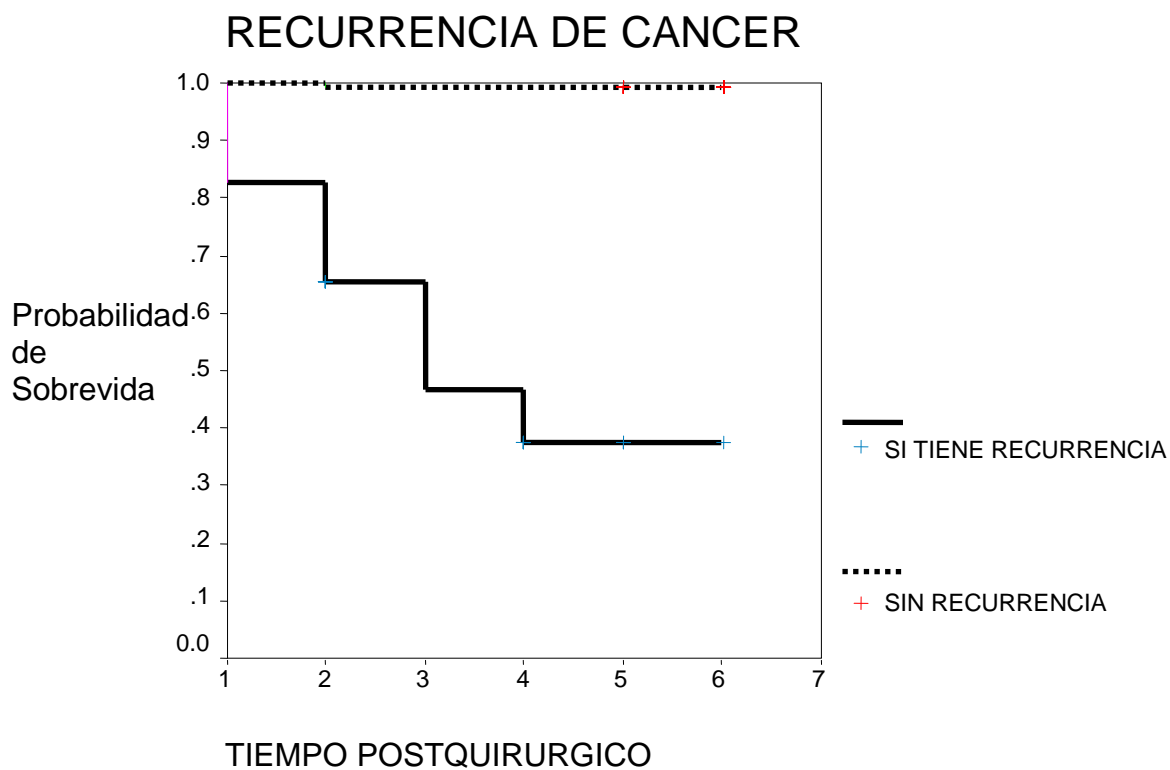
Gráfica 5. Estatus de los receptores hormonales estrógeno y progesterona en relación a la sobrevida. (Kaplan-Meir)



Nuestros resultados mostraron que cuando existe recurrencia de cáncer, muestran desde el postquirúrgico inmediato una probabilidad de sobrevida de 80% en comparación con aquellos que no tienen recurrencia el cual inicialmente es del 100% y se mantiene en los 6 años que se observaron.

La probabilidad de sobrevida en aquellos que tienen recurrencia disminuye a partir del segundo año a 70%, y a partir del 3er año decae hasta 40%. (Gráfica 6)

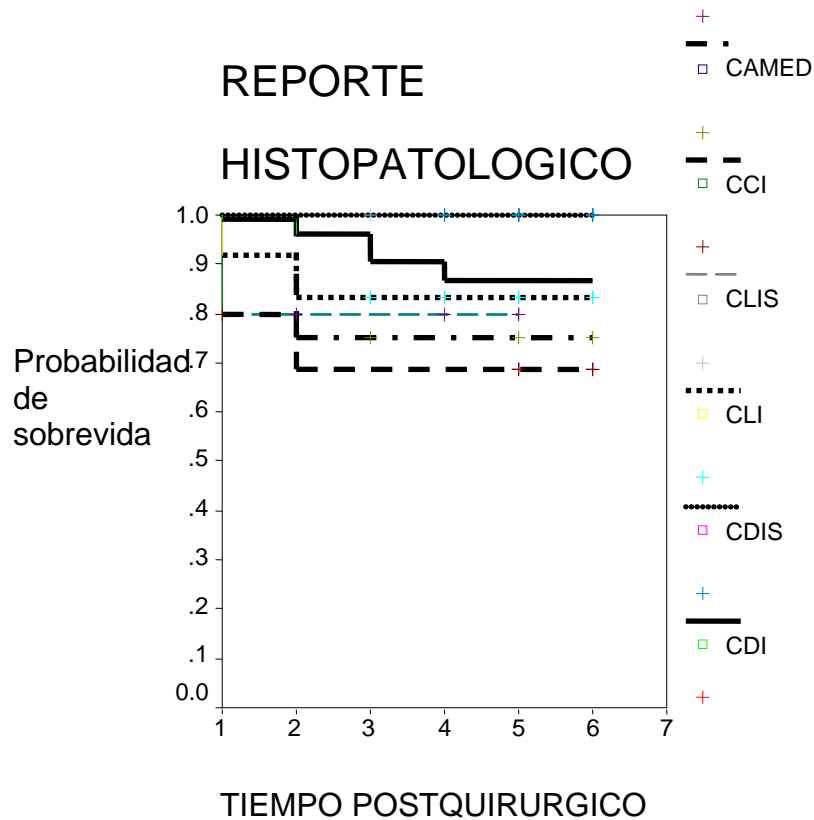
Gráfica 6. Recurrencia del cáncer de mama y sobrevida (Kaplan-Meir)



En relación al reporte histopatológico, el peor pronóstico lo tiene el cáncer canalicular infiltrante y el cáncer medular estos disminuyen sobrevida a partir del Segundo año del postquirúrgico a 70%, la diferencia es significativa al comparar con los demás grupos, la prueba de Breslow es de ($p= 0.05$)

Sin embargo el que mantiene una probabilidad de sobrevida alta es el cáncer ductal in situ al igual que el cáncer ductal infiltrante este ultimo decae a partir del tercer año aunque entre ellos no hay diferencias estadísticas de importancia. (Gráfica 6)

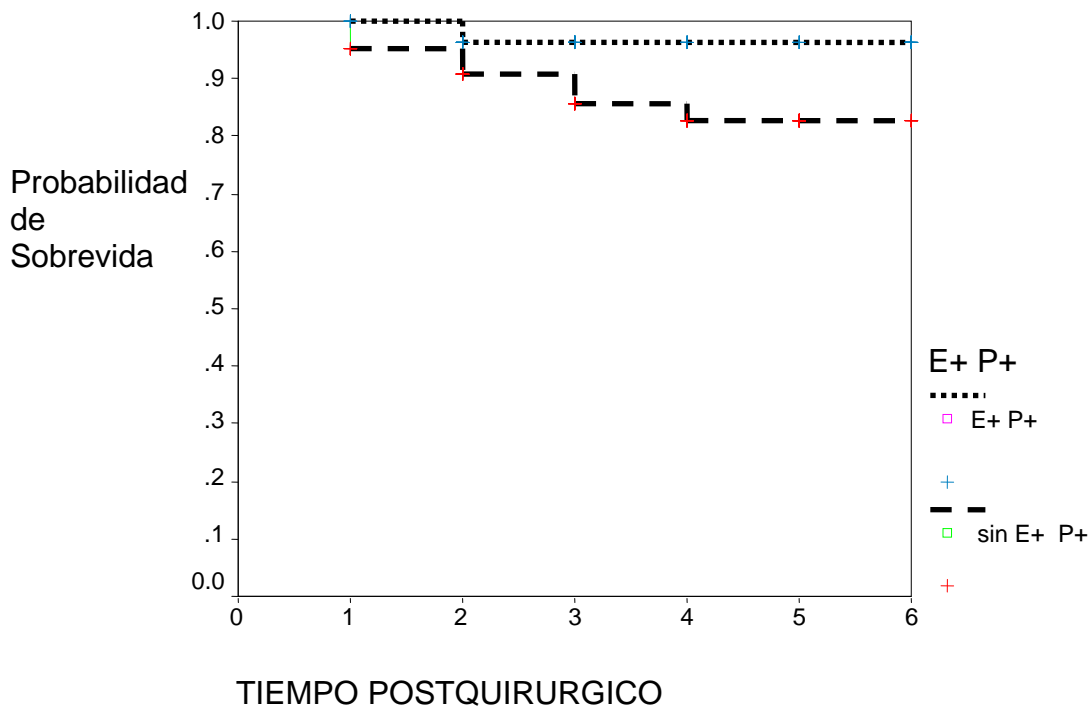
Gráfica 6. Relación del reporte histopatológico y la sobrevida.



CAMED (Cáncer medular), CCI (Carcinoma canalicular infiltrante), CLIS (Carcinoma lobulillar Insitu), CLI (carcinoma lobulillar infiltrante), CDIS (Carcinoma ductal insitu), CDI (Carcinoma ductal infiltrante)

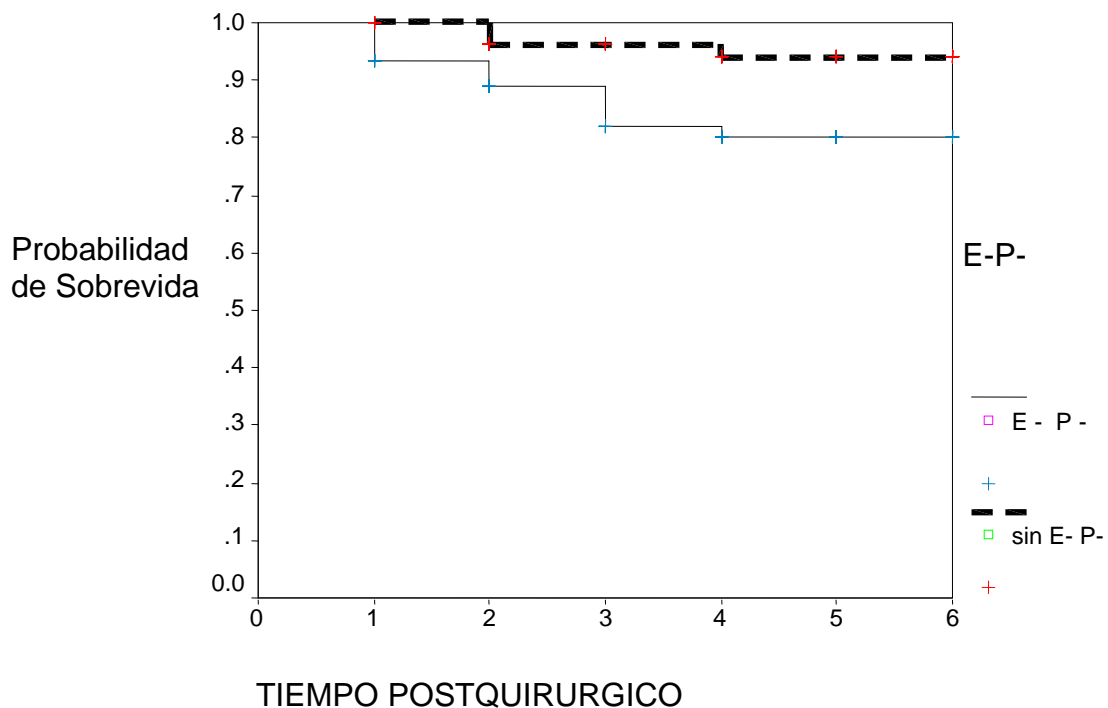
Se identificó un mejor pronóstico en la sobrevida para aquellas pacientes que presentaron receptores hormonales estrógeno positivo-progesterona positivos en comparación con las demás combinaciones de presentación de de dichos receptores con la prueba de Log Rank de 4.98 ($p=0.025$). (Grafica 7)

Gráfica 7. Funcion de sobrevida estrogeno positivo-progesterona positivo. (Kaplan-Meier)



Se determinó la sobrevida según el estatus de receptores hormonales estrógeno y progesterona y los diferentes tipos de presentación observándose disminución de 80% de la sobrevida a 3 años a partir del postquirúrgico en aquellos casos que presentaron ambos receptores hormonales negativos. (Gráfica 8)

Gráfica 8. Sobrevida según estatus de los receptores hormonales estrógeno y progesterona (Kaplan-Meier)



XV. DISCUSION.

Muchos estudios se realizan para estudiar la frecuencia de los receptores hormonales, de acuerdo a la edad de la presentación de la enfermedad y sus implicaciones pronosticas, en sus resultados, Anderson (30) reporta una media de edad para el diagnostico del cáncer de mama de alrededor de los 60 años, lo cual resulta similar encontrado en nuestro estudio que represento una media de 53 años de edad, por lo que corresponde a un mayor número de pacientes con menopausia que corresponde en nuestro caso al 67.5%.

Desde hace muchos años, la presencia de receptores hormonales estrógeno y progesterona positivos son más frecuente en la población postmenopáusica, comparada con la población premenopáusica (8-10,31), como lo resultado en nuestro estudio en donde el grupo con menopausia y receptores estrógeno y progesterona positivos resulto en un 28.2% del total en relación al 9.2% del grupo de las pacientes sin menopausia y con las mismas características de los receptores hormonales, indicando que las primeras son las más beneficiadas con las terapias endócrinas, así como de un mejor pronóstico observado en múltiples estudios (11-18, 32,33) , aunque correlacionando con el total de las pacientes tanto pre y postmenopáusicas que presentaron el estatus de RH estrógeno- progesterona negativos resulto en un mayor porcentaje siendo el 14.7 % y 31.3% respectivamente en relación a las que presentaron ambos receptores positivos sin que hayamos podido correlacionarlos con la literatura, aunque si resultó comparable una vez que

En la relación que presenta el cáncer de mama con el grado tumoral SBR, se a documentado que existe tendencia hacia el moderadamente diferenciado como lo demuestra

Lamy (34) con hasta un 49% comparable con el 55.2% que nosotros reportamos, al igual que sucede con el 27.6% del bien diferenciado y el 17.2% del mal diferenciado.

Como ya se ha comentado en múltiples estudios, el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea (35), entre los que se incluyen diversos tipos histológicos con porcentajes diferentes de presentación pero con un impacto en la sobrevida que varía en relación al grado tumoral que presentan un pico de mortalidad a los 17 meses comparable con nuestro estudio que presento una mortalidad a partir del segundo año del postquirúrgico de 70% al conjuntar el tipo histológico y el grado tumoral.

Así tenemos que como se ha venido estudiando en diversas series, la mortalidad está dada en relación al grado de diferenciación tumoral, reporte hitopatológico, y etapa clínica al momento del diagnóstico o de iniciar el manejo de la enfermedad (1-10) como lo represento el análisis de nuestro reporte que presentan un menor índice de sobrevida por prueba de Log-Rak ($p < 0.002$) en cuanto mayor etapa clínica del cáncer, así mismo como un menor grado de diferenciación del tumor que en nuestro caso la probabilidad de sobrevida para el mal diferenciado decae al 50% a partir del cuarto año de postquirúrgico.

Por otro lado no se logró correlacionar con lo reportado en la literatura el mejor pronóstico a largo plazo al separar las diferentes formas de presentarse de los receptores hormonales, resultando para las pacientes que presentaron estrógeno negativo-progesterona positivo un mejor pronóstico a largo plazo al igual que las que presentan ambos receptores hormonales positivos como lo describen diversas series (13-19), pero si observamos los mismos resultados en función de sobrevida al comparar la presencia de estrógeno positivo-progesterona positivo con aquellas que no presentaban esta relación en donde obtuvimos un

Log Rank de 4.29 ($p=0.025$). Razón que pudiera estar en relación al hecho de necesitar determinar las subunidades de los receptores estrogénicos y cuantificarlos en la medida de requerirse en los diversos criterios estipulados en la literatura. (36) Así mismo es comparable las otras formas de presentación en cuanto al estatus de los receptores hormonales estrógeno y progesterona para el pronóstico en la sobrevida.

Por lo que cuando realizamos una regresión logística binaria, que incluían los factores de mal pronóstico como lo son la recurrencia del tumor, el grado de diferenciación tumoral y el tipo histológico, principalmente para el cáncer canalicular infiltrante y el tipo medular influyeron en la sobrevida alcanzó una significancia estadística con un IC al 95% comparable con lo comentado por Lower y otros autores (28-33). Así mismo el cálculo de factores de mal pronóstico para mortalidad como la etapa clínica IIIB y la recurrencia no alcanzaron riesgo significativo ya que la RM fue <1 , con intervalos amplios, probablemente en relación a no tratarse de un estudio metodológicamente encaminado a determinar la influencia específica de estos factores en el cáncer de mama y tener una muestra estadísticamente no representativa, ya que está demostrado que a mayor etapa clínica, menor grado de diferenciación y presencia de recurrencia, influyen en el pronóstico de la enfermedad (28-33), por lo que para correlacionarlo deberá de realizarse un estudio específico con muestra suficiente para corroborarse.

XVI. CONCLUSIONES.

Una vez hecho el diagnóstico de cáncer de mama, se debe de determinar el estatus de los receptores hormonales a toda paciente con dicha patología, ya que su realización implica identificar al grupo de pacientes que resulta beneficiada tanto en la sobrevida y recurrencia de la enfermedad al iniciársele una terapia con las mismas posibilidades de respuesta pero con una menor agresividad, así como un menor grado de toxicidad.

A pesar de estar demostrado que los receptores hormonales con estatus que sugieren un mejor pronóstico a largo plazo están presentes en pacientes postmenopáusicas, no implica dejar de realizársele dicha determinación a pacientes premenopáusicas o en su defecto tratar a aquellas pacientes con menopausia con hormonoterapia ya que podría estarse realizando subtratamiento o sobretatamiento de este tipo de pacientes.

Para demostrar la significancia que tienen los marcadores de receptores hormonales en el cáncer de mama, debe de establecerse un estudio metodológicamente programado para un grupo con menopausia y otro sin menopausia y evaluar un seguimiento considerando edad, tabaquismo, uso de medicamentos y controlar por confusores encontrados en la literatura, así como evaluar la realización de un estudio cohorte para determinar las variantes encontradas en nuestra población y compararlas con lo encontrado en otras series dado que no se han reportado estudios similares en nuestro país.

VII. BIBLIOGRAFIA.

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002; *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74–108.
2. Anderson BO MD, y col, Breast Cancer In Limited-Resource Countries: An Overview of the Breast Health Global Initiative 2005 Guidelines; *The Breast Journal*, Volume 12 Suppl. 1, 2006: S3–S15
3. Compendio de cáncer: mortalidad y morbilidad, registro histopatológico de neoplasias malignas 2000. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología.
4. World Health Organization Annex. The World Health Report 2000. Health System: Improving Performance. Geneva: WHO, 2000:166-169.
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER*Stat Database: Incidence—SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2002, Sub (1973-2000), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2003, based on the November 2002 submission.
- 6.- American Cancer Society.: *Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2007
- 7.- Newman L, Vogel V.G, Breast Cancer Risk Assessment and Risk Reduction, *Surg Clin N Am* 87, 2007: 307–316
- 8.- Zakaria S, Degnim AC, Prophylactic mastectomy, *Surg Clin N Am* 87, 2007: 317–331
- 9.- Vogel V.G, Management of the high-risk patient, *Surg Clin N Am* 83, 2003: 733–751
10. Chun J, El-Tamer M, Joseph KA, Ditkoff BA, Schnabel F. Predictors of breast cancer development in a high-risk population. *The American Journal of Surgery* 2006; 192:474-477
11. Sanlioglu A.D. PhD, y col. Trail Death Receptor-4 Expression positively correlates with the tumor grade in breast cancer patients with invasive ductal carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2007;69(3): 716–723.
12. Crabtree B, Neme Y, Rivera S, Olivares G. Hormone receptors, Her-2/neu and p53 in patients with breast cancer. *Gamo* 4(2), 2005: 29-33
- 13.- Hanstein B, Djahansouzi S, Dall P, Beckman MW, Bender HG. Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic target for breast cancer. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 243-255.

14. Zubary S, Oesterreich S. Estrogen-repressen genes- key mediators of estrogen action?. Breast cancer research 2005;7:163-164.
15. Grann VR, Troxel AB, Zojwalia NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population based cohort of patients with breast carcinoma. Cancer 2005, 103:2241-2251
16. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. Breast Cancer Research 2007; 9(1):1639-1648.
17. Crivellari D, Price k, Gelber RD y col. Adjuvant endocrine therapy compared with no systemic therapy for elderly women with early breast cancer: 21-years result of International Breast Cancer Study Group Trial IV. J Clin Oncol 2003; 21:4517-4523.
18. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF y col. Intergroup Exemestane Study. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): A randomized controlled trial. Lancet 2007; 369:559-570
19. Goss PE, Ingle JN, Martino S y col. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: Updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1262-1271
20. Goss PE, Ingle JN, Martino S y col. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. J Clin Oncol 2007; 25:2006-2011.
21. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD y col. Meeting Highlights: International expert consensus on the primary therapy of breast cancer 2005. Ann Oncol 2005; 16:1569-1583.
22. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ y col, American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. Status report 2004. J Clin Oncol 2005; 23:619-629.
23. Dehdashti F, Mortimer JE, Trinkaus K, Naughton MJ y col; PET-based estradiol challenge as a predictive biomarker of response to endocrine therapy in women with estrogen-receptor-positive breast cancer; Breast Cancer Res Treat 2008:
24. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ y col. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Multidisciplinary considerations of benefits and risk. Cancer 2003; 98(6): 1150-1160.
25. Tacca O, Penault-Llorca F, Abrial C y col. Changes in and prognosis value of hormone receptor status in a series of operable breast cancer patient treated with neoadjuvant chemotherapy. The Oncologist 2007; 12:636-643

26. Rusiecki JA, Holford T R, Zahm S,Zheng T, Polychlorinated biphenyls and breast cancer risk by combined estrogen and progesterone receptor status. *European Journal of Epidemiology* 2004; 19: 793–801.
27. Dellapasqua S, Colleoni M, Castiglione M, Goldhirsch A. New criteria for selecting elderly patients for breast cancer adyuvant treatmen studies. *The Oncologist* 2007; 12:952-959.
28. Lower EE, Glass EL, Bradley DA y col. Impacto f metastasic estrógeno receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90:65-70
29. Nicolini A, Giardino R, Capri A y col. Metastatic breast cancer: AN updating. *Biomed Pharmacother* 2006; 60:548-556.
- 30.- Anderson WF, Chen BF, Jatoi I, Rosenberg PS. Effects of estrogen receptor expression and histopatology on annual hazard rates of death from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:121-126.
- 31.- Sánchez-Basurto, Sánchez Forgach, Tratado de las enfermedades de la glándula mamaria . 1ª Edición. Ed Manual moderno. México 2003; Cap 41:297-302.
- 32.- Castiglione GM, ONeil A, Pierce KN y col. Adyuvant chemotherapy followed by goserelin vs either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trail. *J Natl Cancer Ins* 2003;93:1833-1846.
33. Dileo A y col, Use of chemotherapy in patients with node-negative breast cancer . *ASCO* 2004; 1092-9118: 4-36
34. Lamy PJ, Pujol P, Thezenas S, Kramar A y col, Progesterone receptor quantification as a strong prognostic determinat in postmenopausal breast cancer women under tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2002; 76:65-71
- 35.- Anderson WF, Chu KC, Chang S, Sherman ME, Comparasion of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev*, 2004; 1128-1135.
- 36.- Maguire P, Margolin S, Skoglund J y col. Estrogen receptor beta (ESR2) polymorphisms in familial and sporadic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94: 145–152