

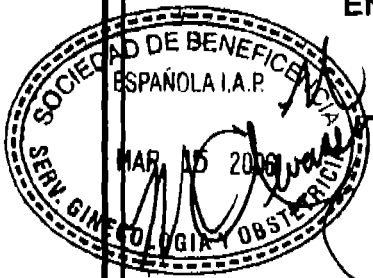


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



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

EVALUACIÓN DE FACTORES DE MAL PRONÓSTICO DE TIPO HISTOPATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO PARA CÁNCER DE MAMA DEL TIPO DUCTAL INFILTRANTE CON RELACIÓN A LA EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES DEL HOSPITAL ESPAÑOL



TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

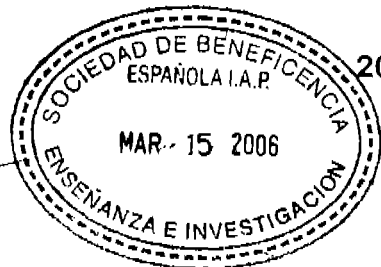
DR. JUAN CARLOS LÓPEZ JURADO

REVISOR DE TESIS

DR. FRANCISCO BERNARDEZ ZAPATA
ASESOR DE METODOLOGÍA ESTADÍSTICA
DR. MARIO ENRIQUE RENDÓN MACÍAS

MÉXICO, D.F.

[Handwritten signature]



2006



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Juan Carlos López Jimeno

FECHA: 16/05/06

FIRMA: 

Índice:

I) Introducción.....	1
1) Factores Pronósticos.....	2
1.1) Estadío Clínico (TNM).....	2
1.2) Tipo Histológico.....	4
1.3) Grado tumoral.....	4
1.4) Invasión Vasculat.....	5
1.5) Fracción de proliferación tumoral.....	5
1.6) Marcadores de Inmunohistoquímica.....	6
1.6.1) Expresión de receptores celulares hormonales de estrógeno y progesterona en el tejido tumoral.....	6
1.6.2) KI-67.....	7
1.6.3) Genes de supresión tumoral.....	7
1.6.4) Oncogenes.....	7
1.6.5) Enzimas Proteolíticas.....	8
2) Consideraciones en la fisiopatología para el cáncer de mama.....	9
II) Objetivo.....	10
III) Justificación.....	10
IV) Pregunta de Investigación.....	11
V) Hipótesis.....	11
VI) Material y Métodos.....	12
VII) Metodología.....	13
VIII) Análisis Estadístico.....	14
IX) Resultados.....	15
X) Gráficas.....	22
XI) Discusión.....	25
XII) Conclusiones.....	26
XIII) Bibliografía.....	27

Resumen:

El cáncer de mama presenta una gran heterogeneidad en su evolución a partir del momento del diagnóstico. Existen factores conocidos de mal pronóstico que pueden ser detectados en este momento. La edad puede influir en la presencia de estos factores.

Objetivo: Determinar la condición en la que se encuentran las pacientes con cáncer de mama de tipo ductal infiltrante, tratadas en la Clínica de Mama de la División de Ginecología del Hospital Español.

Material y Métodos: Se hizo una revisión de expedientes clínicos de 1988 al 2004, donde todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama del tipo ductal infiltrante fueron seleccionadas. Se clasificó a las pacientes en tres grupos (<50 años, de 50 a 69 años y \geq 70 años) y se investigaron los factores de mal pronóstico presentes al diagnóstico: a) grado tumoral (SBR), b) presencia de infiltración linfática, c) ganglios invadidos y d) expresión de receptores hormonales a estrógeno y progesterona en la pieza quirúrgica. De acuerdo con la presencia de los factores pronósticos se realizó un análisis de conglomerados (clusters) para generar subgrupos predictores por grupos de edad.

Resultados: El grupo de mujeres < 50 años, (33 pacientes) presenta 4 subgrupos, de los cuales, el subgrupo 2 (33.3%) y 4 (22.2%) presentan diferenciación tumoral pobre y nula expresión a receptores hormonales, el subgrupo 1, 2 y 3, además cuentan con infiltración linfática e invasión ganglionar. En el grupo de mujeres entre 50 y 69 años, (50 pacientes) se formaron 3 subgrupos, de los cuales solo el 1 (38%) no presentó expresión a receptores hormonales y en general, predominaron los tumores moderadamente diferenciados, con infiltración linfática y ganglionar importante. En el grupo de \geq 70 años, (33 pacientes) se formaron 3 subgrupos, donde predominaron las pacientes con diferenciación tumoral buena y moderada, solo el subgrupo 3 (33.3%) presentó receptores hormonales positivos, también hubo infiltración linfática y ganglionar positiva en los subgrupos 2 y 3.

Conclusiones: Las condiciones pronósticas evaluadas en la etapa postquirúrgica son diferentes por grupo de edad, donde las mujeres menores de 50 años con cáncer de mama del tipo ductal infiltrante presentan tumores más agresivos y con menos receptores a estrógenos y progesterona en el área tumoral que el resto de la población estudiada. En todos los grupos de edad se pudieron detectar subgrupos con patrones pronósticos diferentes.

Introducción:

El cáncer de mama es una enfermedad que se caracteriza por una marcada heterogeneidad; mientras que algunas pacientes atraviesan por un curso clínico indolente otras experimentan una progresión rápida de la enfermedad que las lleva a la muerte en unos cuantos meses.

En las últimas 2 décadas, se ha logrado una detección en etapas más tempranas debido a la mejoría en las técnicas de imagen y ello ha permitido implementar tratamientos quirúrgicos conservadores, los cuales, de acuerdo a los estudios de Veronesi, han demostrado resultados similares en cuanto a la supervivencia y periodo libre de enfermedad, en comparación con los tratamientos radicales (1).

Algunos otros avances en el cáncer de mama, han surgido del área de la inmunología y biología molecular: ello nos permite un mejor entendimiento del origen y evolución clínica, así como el desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos. (1, 2, 3)

Aún con todos estos avances, el curso de la enfermedad es tan heterogéneo, que debemos recurrir a diversas variables con la finalidad de que ellas nos sirvan como una guía para determinar el mejor tratamiento. A estos "variables", se les conoce como: "Factores Pronósticos"

Un factor pronóstico se define como una medición clínica o biológica que predice la evolución clínica de una paciente en términos de supervivencia, de recurrencia y de respuesta al tratamiento. (3, 4)

Dentro de los factores pronósticos que se estudian hoy en día, tenemos:

1. El estadio clínico (TNM):

La estadificación, se basa en:

- **(T) Tamaño tumoral.**
- **(N) Ganglios linfáticos regionales invadidos**
- **(M) Metástasis a distancia**

Esto es esencial para poder determinar el tipo de manejo. (3,4).

A) Tamaño tumoral (T):

Es un factor pronóstico importante cuando se puede determinar en forma precisa. Es inversamente proporcional a la supervivencia de la paciente. Las pacientes con tumores en estadio 1 y menores de 1 cm. de diámetro, tienen una probabilidad de supervivencia a 20 años del 88%, mientras que una paciente con estadio 1 pero con un tumor de tamaño entre 1 y 2 cm. tendrá una supervivencia menor, de aproximadamente en el 68%.

Por otro lado, también existe una marcada correlación entre el tamaño tumoral y la invasión de ganglios linfáticos. Una paciente con un tumor menor de 1 cm. tiene tan solo 10% de probabilidades de tener invasión linfática, mientras que en pacientes con tumores de 10 cm. o mayores, las probabilidades de invasión linfática se elevan hasta un 80% (3-8)

B) Ganglios Linfáticos (N):

El estado de afección de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama.

La supervivencia, la recurrencia, el tiempo libre de enfermedad, las metástasis y la falta de respuesta al tratamiento correlacionan directamente con el número de ganglios linfáticos axilares afectados.

A mayor número de ganglios linfáticos invadidos, peor será el pronóstico final.

El número de ganglios obtenidos, durante la disección axilar es variable; a mayor número de ganglios disecados, mayor y más precisa será la información pronóstica.

Se sugiere que la revisión histológica de la axila, incluya por lo menos 10 ganglios, a pesar de que el óptimo es entre 12 y 14.

Esto es particularmente relevante para la decisión de la terapia adyuvante. (1, 4 - 6, 8).

C) Metástasis (M):

La presencia de metástasis a distancia, es un factor pronóstico pésimo, ya que nos habla de la presencia de células tumorales en otros órganos distintos al órgano responsable del tumor primario.

2. Tipo histológico:

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, existen 17 tipos de carcinoma mamario, todos ellos con características particulares que permiten su clasificación. El carcinoma ductal infiltrante ocupa el primer lugar en frecuencia. Representa entre el 68 al 80% de todos los carcinomas mamarlos. (3,7) En este estudio, únicamente nos enfocaremos a éste tipo histológico.

3. Grado Tumoral:

El grado tumoral se refiere al nivel de diferenciación de un tumor. Este se determina comparando la imagen del tumor contra la imagen de la estructura de la cual deriva. Si se le encuentra parecida se dice que está bien diferenciado y si la imagen es completamente desordenada no diferenciado. Es evidente que ésta clasificación es sumamente objetiva, y que la experiencia del patólogo que estudia la muestra es fundamental para su clasificación. Para simplificar ésta situación y poder hacer mas objetivo el grado de diferenciación del tumor, en la división de patología del Hospital Español se utiliza la escala de Scard Bloom-Richardson (SBR), la cual valora los siguientes parámetros:

- El porcentaje de formación de túbulos
- El pleomorfismo nuclear
- La cuenta mitótica

Estos son valorados y a cada uno se le otorga una puntuación de 1 a 3, dando así una calificación entre 3 y 9. Cuanto mas baja sea la calificación mayor grado de diferenciación tendrá, de tal forma que un resultado entre 3 y 5 (SBR 1) indica un tumor bien diferenciado,

entre 6 y 7 (SBR 2) nos habla de un tumor moderadamente diferenciado y si la calificación es 8 ó 9 (SBR 3) el tumor será pobremente diferenciado.

**Relación Calificación-Grado de la Escala de Scard Bloom
Richardson**

Calificación SBR	Grado de SBR
3,4,5	1
6,7	2
8,9	3

Hay que recordar que a menor grado de diferenciación el pronóstico empeora.

En otros lugares del mundo, utilizan la Escala de Black Modificada o la de Nottingham. (3-5,7)

4. Invasión Vascolar:

Se refiere a la presencia de células tumorales dentro de vasos linfáticos y/o sanguíneos. Su presencia empeora el pronóstico (3,11)

5. La fracción de proliferación tumoral:

Existen varias formas para valorar la capacidad proliferativa de los tumores de mama, las más utilizadas son:

- **Conteo de Mitosis**
- **Fracción en Fase-S**
- **Marcadores de Inmunohistoquímica**

7. Marcadores de Inmunohistoquímica:

a) Expresión de receptores celulares hormonales a estrógenos y progesterona en el tejido tumoral :

Los receptores celulares, son unidades proteicas de la célula cuya función es unirse a sustancias específicas, en este caso a hormonas esteroides. En los tejidos con cáncer de mama, los receptores importantes a estudiar son los de estrógeno y progesterona. La presencia de ellos, nos traduce la existencia de mecanismos de regulación, control y proliferación del el tejido mamario.

La edad de las pacientes es un factor determinante en la presencia de receptores hormonales en el tejido tumoral. La presencia de estos, es más frecuente en mujeres postmenopáusicas, esto probablemente se deba a que los tumores a esta edad, frecuentemente son bien diferenciados. Se ha observado que alrededor del 50% de los tumores mamarios, poseen receptores para estrógeno y progesterona.

Estos tumores suelen tener una mejor diferenciación celular y entre un 50 y 60% de ellos, evolucionan favorablemente al aplicar hormonoterapia. Presentan una menor recurrencia y un mejor pronóstico de vida.

Los tumores que carecen de receptores, suelen ser mal diferenciados, con un mayor índice de recurrencia y con una pobre respuesta a la hormonoterapia, estos se presentan con mayor frecuencia en mujeres menores de 50 años. (3, 8, 9, 14)

b) KI-67:

Es una proteína nuclear que se expresa únicamente en células en estado de proliferación y se ha observado que a mayor cantidad de KI-67 la agresividad tumoral aumenta, lo que con lleva a una mayor recurrencia y menor sobrevida. (3)

c) Genes de supresión tumoral

El crecimiento tumoral, se ve influenciado por un balance entre los genes de supresión tumoral y los proto-oncogenes. En el cáncer de mama, los genes de supresión tumoral son: el p53, el BRCA-1 y el BRCA-2; de estos, el principal es el p53, que se localiza en el cromosoma 17p y mutaciones de éste son observadas en un 10 a 15% de los carcinomas mamarlos. La función de estos genes es principalmente la reparación del DNA celular. La p53, detiene el ciclo celular y promueve la reparación; si esto no es posible, se promueve la muerte celular programada o apoptosis.

Mutaciones o alteraciones de la p53 y del BRCA-1 y BRCA-2, modifican mecanismos implicados en la reparación del DNA celular. (3, 10, 12)

d) Oncogenes

Son genes que promueven el crecimiento y la división celular, hay ocasiones en las que un gen es copiado en más de una ocasión durante la replicación del DNA; a este fenómeno se le conoce como amplificación. Cuando esto sucede, el efecto de ese gen, se verá potencializado y en el caso de un oncogen, este se expresara con un aumento en la división celular,

mieloma que favorecerá la formación de células cancerígenas. El oncogen mas estudiado es el Her-2/neu, y la sobre-expresión de este gen, se observa en un 15 a 30% de los cánceres de mama. (3,13)

e) Enzimas proteolíticas:

Estas enzimas juegan un papel importante en el proceso de invasión y de desarrollo de metástasis, ya que facilitan la migración de las células tumorales. Dos ejemplos son: *La Catepsina D* y *El activador del plasminógeno del tipo urokinasa*. (3)

Consideraciones en la fisiopatología para el cáncer de mama:

A través de los años se ha demostrado que las hormonas (estrógeno y progesterona), las citocinas y los factores de crecimiento diversos influyen en la evolución del cáncer de mama. Ellos se encuentran ligados con la edad, con la composición del tejido mamario y el estímulo hormonal de la paciente.

Condiciones como la edad y los cambios cíclicos de la menstruación determinan el “ambiente” hormonal del tejido mamario, esto es importante ya que estas variaciones influyen en la recurrencia y supervivencia del cáncer de mama. En otras palabras, los mismos factores que favorecen que un tejido mamario normal prolifere durante la pubertad y a lo largo del ciclo menstrual, son también participantes en la aparición, progresión y recurrencia del cáncer.

La edad en donde ocurre mayor proliferación del tejido mamario es en el periodo post-puberal, al llegar a los 25 años de edad los lóbulos se encuentran desarrollados prácticamente en su totalidad, sin embargo, la proliferación del tejido mamario continúa hasta alrededor de los 35 años.

El estrógeno y en menor grado la progesterona favorecen por medio de receptores celulares la replicación de las células epiteliales mamarias, por lo que fluctuaciones en los niveles de estas hormonas, repercutirán directamente en dicho tejido. Aunado a esto, cada mes que transcurre entre la menarca y la menopausia, el epitelio ductal es renovado debido a la influencia del micro ambiente hormonal generado. (3,10)

En mujeres pre-menopáusicas la proliferación máxima sucede durante la fase lútea; al llegar al climaterio el epitelio ductal, lobular y el tejido conectivo, comenzarán a sufrir una regresión y atrofia, y poco a poco son substituidos por tejido adiposo. (3,10)

El riesgo que tiene una mujer de desarrollar cáncer de mama según su grupo de edad es:

30 años	40 años	50 años	60 años	70 años	80 años
1 en 2,525	1 en 217	1 en 50	1 en 24	1 en 14	1 en 10

(4)

Con todo lo antes mencionado, podemos darnos cuenta de la importancia de realizar un diagnóstico oportuno para cáncer de mama, donde entre mas temprano se realice el diagnóstico, mejor pronóstico tendrá nuestra paciente.

Objetivo

El objetivo de este estudio fue determinar los factores pronósticos de acuerdo al estudio histopatológico e inmunohistoquímico en pacientes con cáncer de mama tipo ductal infiltrante, con relación a la edad al momento del diagnóstico.

Justificación

En ginecología, la detección oportuna de cáncer mamario es muy importante. Una vez detectado el cáncer, es fundamental el conocer la condición de los factores pronósticos de la paciente, ya que el pronóstico de la misma se encuentra estrechamente relacionado, con lo avanzado del cáncer al momento de su detección.

Pregunta de investigación.

¿Cuáles son las condiciones pronosticas basados en los factores pronósticos histopatológicos e Inmunohistoquímicos con relación a la edad, de las mujeres asociadas a La Sociedad de Beneficencia Española, a las que se les dio manejo quirúrgico por cáncer de mama en la división de ginecología del Hospital Español de México?

Hipótesis de trabajo

- 1. Las condiciones pronosticas del cáncer de mama mostradas en las mujeres tratadas por la división de ginecología de la Sociedad de Beneficencia Española serán diferentes de acuerdo a su edad.**
- 2. Una mayor proporción de mujeres con edades menores a 50 años, tendrán más factores de mal pronóstico que sus contrapartes de mayor edad.**

Materia] y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, observacional y retrolectivo de los casos presentados en el Hospital Español desde 1988 al 2004. Se estudiaron todos los expedientes clínicos de las pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

Población de estudio: Mujeres mayores de 18 años, asociadas a La Sociedad de Beneficencia Española.

Criterios de Inclusión:

- Sexo femenino.
- Manejo quirúrgico en el Hospital Español.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama tipo ductal infiltrante.
- Reporte del servicio de patología que incluyera la siguiente información:
 - a) Grado tumoral (Escala SBR).
 - b) Infiltración linfática.
 - c) Ganglios
 - d) Presencia o no de receptores de estrógenos.
 - e) Presencia o no de receptores de progesterona.
- Que dicho tumor sea primario.
- Sin tratamiento previo.

Criterios de exclusión:

- Que el expediente NO cuente con todos los datos necesarios para este trabajo.

Metodología

Se realizó la revisión en la base de datos del servicio de patología desde 1998 hasta 2004. De aquí se obtuvieron los nombres y números de expedientes de todas aquellas pacientes que contaran con diagnóstico de carcinoma mamario y que se encontraran asociadas a la Beneficencia Española.

Con la lista de casos probables se procedió a localizar los expedientes en el archivo clínico, mismos que se revisaron por el investigador responsable.

Con los datos obtenidos de los expedientes, se creó una base de datos electrónica en Excel para posteriormente utilizar la información de las variables de interés.

Definición de variables.

Variable	Definición	Tipo	Escala o categoría
Infiltración linfática	Reporte de presencia de invasión a vasos linfáticos	Nominal	Si No
Ganglios positivos a malignidad	Reporte de presencia de células tumorales en cuando menos un ganglio linfático	Nominal	Si No
Grado tumoral	Grado de diferenciación tumoral	Ordinal	1 2 3
Edad	Años cumplidos al diagnóstico del cáncer	Cuantitativa	Años
Grupo de edad	Subgrupos de mujeres con edades específicas	Nominal	Menores de 50 años De 50 a 69 años De 70 años o mayores

Nuestra población se dividió en 3 grupos:

- 1- Menores de 50 años.**
- 2- Entre los 50 y los 69 años.**
- 3- De 70 años o mayores.**

Las pacientes se dividieron de esta manera, debido a que se ha observado que en estos rangos de edad, las pacientes presentan comportamientos tumorales distintos. (18 - 24)

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo con frecuencias simples y de porcentajes. Para determinar las características por edad, se agruparon a las mujeres en subgrupos de acuerdo a lo definido previamente. Se contrastaron los factores pronósticos en frecuencias de presentación por subgrupos. Para determinar si existieron diferencias estadísticamente significativas en las proporciones de los subgrupos se utilizó prueba de Chi cuadrada con corrección de Yates.

Se realizó un análisis de conglomerados (cluster) por pasos considerando los criterios antes señalados. (25, 26) Se dividieron los subgrupos por encontrados de acuerdo a la edad de las mujeres.

Resultados

Del total de pacientes diagnosticadas y tratadas en la Clínica de Mama de la División de Ginecología del Hospital Español de La Ciudad de México, 113 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

La tabla 1 muestra la distribución por grupos de edad de las mujeres estudiadas. Como se observa, la frecuencia fue mayor en las mujeres del grupo de edad de 50 a 69 años, los extremos de la vida se encontraron en proporciones semejantes.

Tabla 1. Distribución por edades

Grupos de Edad	Frecuencia	Porcentaje
Menores de 50 años	33	29.2
Entre 50 y 69 años	50	44.2
70 años o mayores	30	26.6

El análisis general de los factores pronósticos se realizará con estos grupos de edad.

I. Frecuencia de presentación de factores pronósticos con respecto a los grupos de edad.

A) Grado de diferenciación tumoral; en la tabla 2 se observa que la mayoría de los tumores en estas mujeres se encontraban en un nivel de diferenciación Intermedio, sin existir diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de edad, sin embargo, se observa que hay una tendencia al incremento de la proporción de

tumores bien diferenciados con forme aumenta la edad. En el grupo de menores de 50 años el 82% mostraron grados 2 y 3. En el grupo de 50 a 69 años predominó el grado 2 con las mismas proporciones con grados 1 y 3; y en el grupo de pacientes cuya edad fue de 70 años o mayores, el 89% tuvieron grados 1 y 2.

Tabla 2. Grado de diferenciación tumoral (escala SBR) con relación a los grupos de edad.

Escala SBR	Menores 50 años		De 50 a 69 años		70 años o mayores		Total
	N	%	N	%	N	%	
1	6	18	14	28	8	27	28
2	20	61	23	46	18	60	61
3	7	21	13	26	4	13	24
Total	33	100	50	100	30	100	113

Chi cuadrada 2.5 p = 0.64

B) Infiltración linfática; en todos los grupos la Infiltración linfática se presentó en cerca de la mitad de las mujeres, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. El grupo con mayor proporción fue el de edades entre 50 a 69 años en donde este porcentaje fue mayor de la mitad, (tabla 3).

Tabla 3. Infiltración linfática con relación a los grupos de edad.

Infiltración linfática	Menores 50 años		De 50 a 69 años		70 años o mayores		Total
	N	%	N	%	N	%	
SI	15	45	28	56	14	47	56
No	18	55	22	44	16	53	57
Total	33	100	50	100	30	100	113

Chi cuadrada 1.2 $p = 0.55$

C) Invasión a ganglios: la tabla 4 demuestra que la frecuencia de Invasión a éstos fue mayor en las mujeres de edades intermedias, en donde la proporción se acercó a la mitad de esta población. El grupo con menor Invasión ganglionar fue el de 70 años o mayores. La diferencia estadística es marginal ($p = 0.18$).

Tabla 4. Invasión a ganglios con relación a los grupos de edad.

Invasión a ganglios	Menores 50 años		De 50 a 69 años		70 años o mayores		Total
	N	%	N	%	N	%	
Positivos	13	39	22	44	7	23	42
Negativos	20	61	28	56	23	77	71
Total	33	100	50	100	30	100	113

Chi cuadrada 3.4 $p = 0.18$

D) **Receptores hormonales.** Las tablas 5 y 6 resumen el comportamiento habitual de los receptores hormonales. Como se observa, hay un incremento de los mismos en relación con la edad, y éste es más evidente para los receptores de progesterona. La diferencia estadística también es marginal ($p = 0.11$, para estrógenos y $p = 0.18$ para progesterona).

Tabla 5. Presencia de receptores de estrógeno con relación a los grupos de edad.

Receptores de Estrógeno	Menores 50 años		De 50 a 69 años		70 años o mayores		Total
	N	%	N	%	N	%	
Positivos	5	15	16	32	9	30	30
Negativos	28	85	34	68	21	70	83
Total	33	100	50	100	30	100	113

Chi cuadrada 4.3 $p = 0.11$

Tabla 6. Presencia de receptores de progesterona con relación a los grupos de edad.

Receptores de Progesterona	Menores 50 años		De 50 a 69 años		70 años o mayores		Total
	N	%	N	%	N	%	
Positivos	5	15	11	22	9	30	25
Negativos	28	85	39	78	21	70	88
Total	33	100	50	100	30	100	113

Chi cuadrada 3.3 $p = 0.18$

Con el objetivo de determinar las condiciones pronosticas de acuerdo a la edad de las pacientes, se realizó un análisis de grupos conglomerados entre los tres diferentes grupos de edad. Ello permite determinar subgrupos de poblaciones que muestren patrones semejantes de presentación de factores pronósticos de tipo histopatológico e Inmunohistoquímico.

Mujeres menores de 50 años:

En la gráfica 1 se observa que para las mujeres menores de 50 años, se pueden sub-dividir en cuatro subgrupos, figura 1.

Un subgrupo 1 con predominio de tumores con grado de diferenciación 1, poca Infiltración linfática, con Invasión ganglionar moderada y pocos casos con receptores a estrógenos.

El subgrupo 2 con tumores menos diferenciados grado SBR 2 y 3, todos con Infiltración linfática y moderada Invasión ganglionar, pero ninguno con evidencia de receptores hormonales.

El subgrupo 3 son tumores de moderada diferenciación, todos con Infiltración linfática e Invasión ganglionar, pero con evidencia en su mayoría de receptores a estrógenos y todos a progesterona.

El subgrupo 4 con tumores de moderada diferenciación SBR2, los cuales no han invadido ganglios ni infiltrado tejidos linfáticos. Estos tumores tampoco muestran receptores hormonales.

En este grupo de edad el subgrupo 1 y 2 son los más frecuentes. El subgrupo 4 sólo se presentó a esta edad.

De las 30 mujeres, la edad mínima registrada fue 24 años, la máxima 49 años y 40.2 años la edad promedio.

Mujeres de 50 a 69 años.

El comportamiento en este grupo se analiza en la gráfica 2. En esta edad se integran tres subgrupos:

El subgrupo 1, con tumores bien o regularmente diferenciados, sin infiltración linfática y escasos casos de invasión ganglionar, en los cuales no se evidencian presencia de receptores a estrógenos o progesterona.

El subgrupo 2 con tumores moderados o mal diferenciados, que infiltran vasos linfáticos y en su mayoría invaden también ganglios. En este subgrupo sólo algunos casos tuvieron receptores a estrógenos.

El subgrupo 3, que se caracteriza por tumores de moderada diferenciación (SBR 2), que infiltran linfáticos en su mayoría y con invasión ganglionar moderada, pero que todos muestran receptores a hormonas, tanto estrógenos como a progesterona.

En esta edad, el subgrupo 2 fue el de mayor frecuencia y el subgrupo 3 aumento con respecto al subgrupo 3 de las menores de 50 años.

De las 50 mujeres, la edad mínima registrada fue 50 años, la máxima 69 años y la edad promedio fue 58.8 años.

Mujeres de 70 años o mayores.

En estas edades, se conservan los mismos subgrupos que en las de 50 a 69 años, (gráfica 3). Aunque existe una menor proporción de casos del subgrupo 2 y se incrementa el subgrupo 3.

En el subgrupo 1 predominan los tumores moderadamente y bien diferenciados, sin infiltración linfática ni invasión ganglionar. Además no presentan evidencia de receptores hormonales.

El subgrupo 2, con tumores de moderada diferenciación a indiferenciados, con infiltración linfática y moderada invasión ganglionar. Como en el

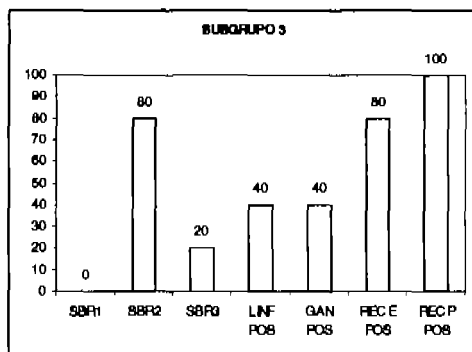
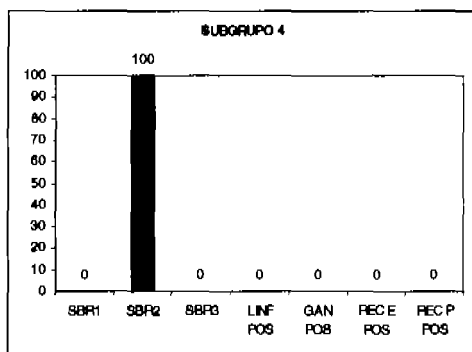
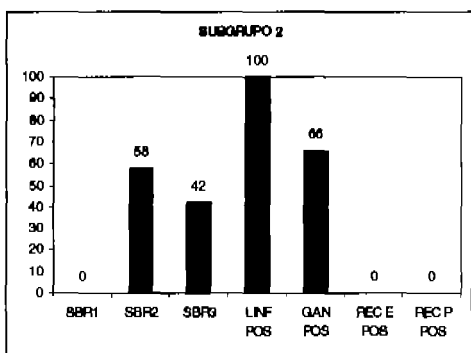
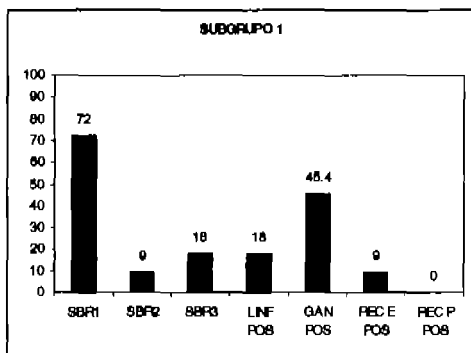
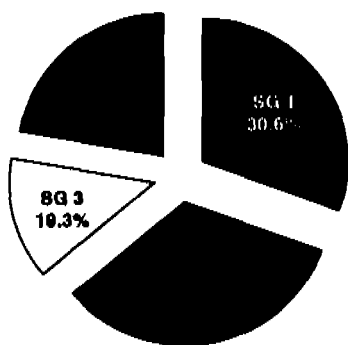
subgrupo 2 de mujeres de 50 a 69 años, estos tumores no presentan receptores a estrógenos o progesterona.

El subgrupo 3, con tumores de diferenciación moderada (SBR 2) en su mayoría, moderada Infiltración linfática y ganglionar, pero todos con receptores a estrógenos y progesterona.

De las 30 mujeres, la edad mínima registrada fue 71 años, la máxima 87 años y 76.6 años la edad promedio.

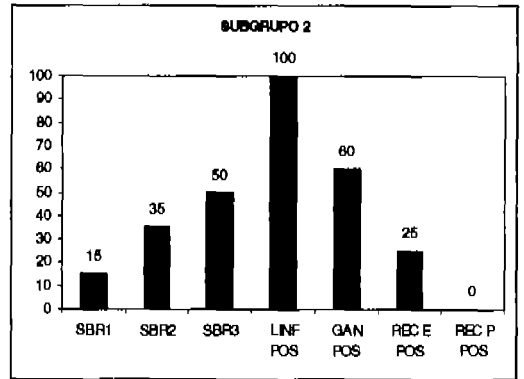
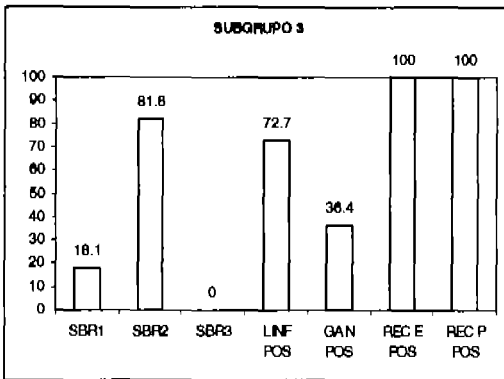
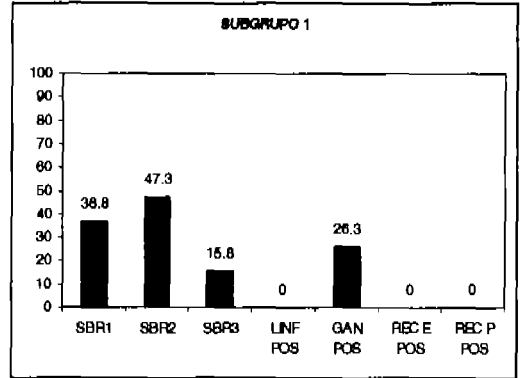
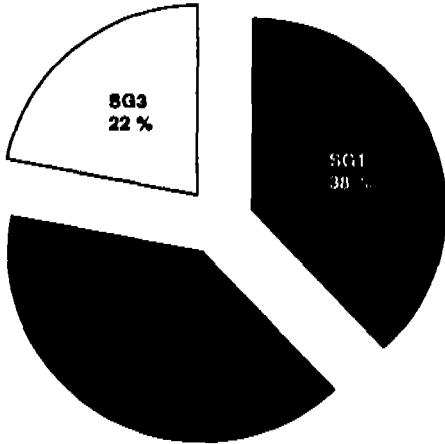
Gráfica 1. Perfil clínico de presentación de mujeres menores de 50 años con cáncer de mama.

Subgrupos de presentación



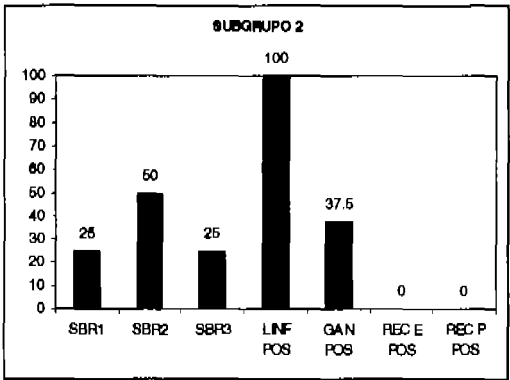
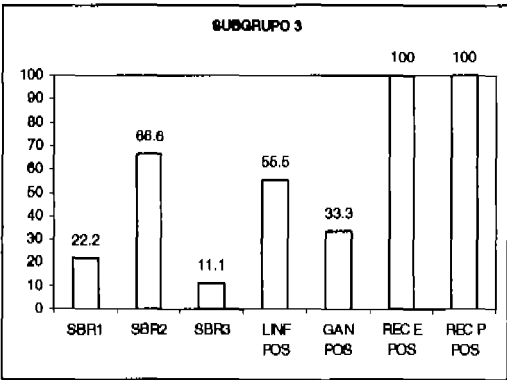
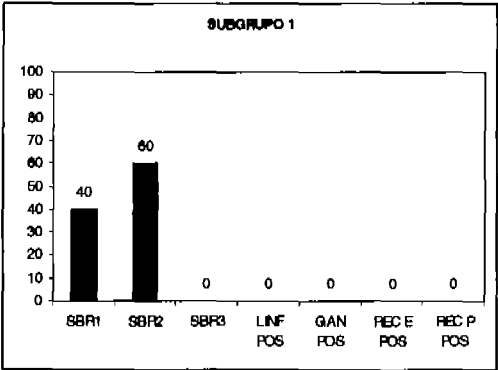
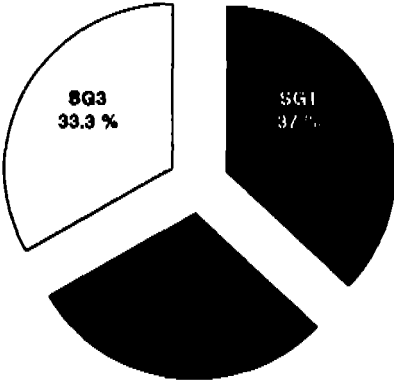
Gráfica 2. Perfil clínico de presentación de mujeres de 50 a 69 años con cáncer de mama.

subgrupos de presentacion



Gráfica 3. Perfil clínico de presentación de mujeres de 70 años o mayores con cáncer de mama.

Subgrupos de presentacion



Discusión:

Al realizar el análisis de los resultados podemos darnos cuenta que los factores pronósticos estudiados (histopatológicos e inmunohistoquímicos) del cáncer de mama son diferentes en relación a la edad de la paciente.

Claramente observamos que la presencia de factores pronósticos adversos son más, cuando se cuenta con menos de 50 años; donde observamos una prevalencia de tumores más agresivos (tumores mal diferenciados), y la predominante ausencia (85%) de receptores a estrógeno y progesterona. Éste último limita el posible manejo mediante hormonoterapia.

Al observar a los otros 2 grupos de pacientes que conforman las mujeres mayores de 50 años, podemos percatarnos que en ellas predominan los tumores medianamente diferenciados, seguidos de los bien diferenciados, lo que nos habla de tumores menos agresivos, además de que en ambos grupos, hay una mayor tendencia a poseer receptores para estrógeno y progesterona.

La infiltración linfática se presentó de manera importante en todos los grupos y la afección ganglionar fue más evidente en las mujeres de 70 años o mayores, seguido del grupo de menores de 50 años.

Los resultados obtenidos en este estudio, son muy similares a los hallados en la literatura, donde el patrón de comportamiento de los tumores de mama, en general, es más agresivo y de peor pronóstico a edades más tempranas. (15,16, 17)

Por otro lado, este estudio aporta una visión diferente gracias a su análisis de conglomerados (clusters). La finalidad fue la de determinar la presencia de patrones semejantes en los factores pronósticos. Ello generó que se separaran los 3 grupos principales en varios subgrupos.

La creación de dichos subgrupos nos brindó una imagen detallada de cada grupo; con ello se facilitó la evaluación pronóstica de las pacientes. Estas divisiones y subdivisiones probablemente nos ayuden a determinar la conducta a seguir para el manejo de cada caso, en nuestro servicio.

Será de sumo interés el conocer la evolución que tendrán estas pacientes en un lapso de 5 años, saber cuantas sobreviven, cuantas recaen y cuantas quedaron curadas, de tal forma que la información obtenida en este estudio, aunado a esta segunda parte nos brindaría información invaluable para entender un mejor manejo en nuestras pacientes, basados en un sencillo sistema pronóstico.

CONCLUSIONES:

- 1- Las condiciones pronosticas evaluadas en la etapa post-quirúrgica son diferentes por grupo de edad.**
- 2- Las mujeres menores de 50 años con cáncer de mama del tipo ductal infiltrante presentan tumores más agresivos que el resto de las mujeres de la población estudiada.**
- 3- Las mujeres menores de 50 años con cáncer de mama del tipo ductal infiltrante presentan menos receptores a estrógenos y progesterona en el área tumoral que el resto de las mujeres de la población estudiada.**
- 4- En todos los grupos de edad se pudieron detectar subgrupos con patrones pronósticos diferentes.**

Bibliografía

1. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al. Prognostic significance of number and level of axillary node metastases in breast cancer. *Breast* 1993;2:224-228
2. Hartman WH, Minimal Breast Cancer: an update. *Cancer* 1984;53:681-684
3. Singletary Eva, *Clinicas Quirúrgicas de Norteamérica*, 2002
4. Rosen PP, Groshen S, Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma (T1N0M0-T1N1M0) Assessment of 644 patients with median follow up of 19 years. *Surg Clin North Am* 1990;70:937-962
5. Contesso G, Mourlesse H, Friedman S, et al. The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1010 patients uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 1987;5:1378-1386
6. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer: experience from a large study with long term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410
7. Black MM, Barclay THC, Hankey BR. Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. *Cancer* 1997;36:2048-2055
8. Carter GL, Allen C, Henson DE, et al. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-187
9. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, et al. Predicting treatment responsiveness and prognosis in node negative breast cancer. *J Clinical Oncol* 1992;10:696-705
10. Reid S, Murthy M, Kaufman M, Scanlon E. Endocrine and paracrine hormones in promotion, progression and recurrence of breast cancer. *Br J Surg*; 1996;83:1037-1046
11. Pinder S, Ellis IO, O'Rourke S, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer, vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large series with long-term follow-up. *Histopathology* 1994;24:41-47
12. Breast Cancer Linkage Consortium, Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancer in carriers of BCRA1 or BCRA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997;349:1505-1510
13. Lovekin C, Ellis IO, Locker A, et al. C-erbB-2 onco protein expression in primary and advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1990;63: 439-443
14. Black R, Prescott R, Bers K, et al. Tumor cellularity, oestrogen receptors and prognosis in breast cancer. *Clinical Oncol*;1983;9:311-318

15. Jayasinghe UW, Taylor R, Boyages J. , Is age at diagnosis an independent prognostic factor for survival following breast cancer? ANZ J Surg. 2005 Sep; 75(9):762-7.
16. Yildirim E, Dalgic T, Berberoglu U. , Prognostic significance of young age in breast cancer. J Surg Oncol. 2000 Aug; 74(4):267-72.
17. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L, Orel S, Glick JH. , The Influence of young age on outcome in early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Aug 30; 30(1):23-33.
18. Kevin Hughes, Lauren A. Schnaper, Donald Berry, et al, Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in Women 70 Years of Age or Older with Early Breast Cancer, N Engl J Med 2004;351:971-7
19. Anthony W. Fyles, David R. McCready, Lee A. Manchul, Tamoxifen with or without Breast Irradiation in Women 50 Years of Age or Older with Early Breast Cancer, N Engl J Med 2004;351:983-70.
20. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. Breast. 2003 Aug; 12(4):247-50.
21. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ., Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. Br J Cancer. 1996 Dec; 74(11):1796-800.
22. Singh R, Hellman S, Helmann R, The natural history of breast carcinoma in the elderly: Implications for screening and treatment. Cancer. 2004 May 1; 100(9):1807-13.
23. Vlastos G, Mirza NQ, Meric F, Hunt KK, Kuerer HM, Ames FC, Ross MI, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Singletary SE, Breast conservation therapy as a treatment option for the elderly. The M. D. Anderson experience. Cancer. 2001 Sep 1; 92(5):1092-100.
24. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L, Orel S, Glick JH, The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Aug 30; 30(1):23-33.
25. Alvan Feinstein, Multivariable Analysis: An Introduction, Yale University Press, 1996
26. Joseph F. Hair, Bill Black, Barry Bablin, Rolph E. Anderson, Ronald L. Tatham, Multivariate Data Analysis (6th Edition), Prentice Hall, 2005