



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 4

“LUIS CASTELAZO AYALA”

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL ESTADO PRE Y POSTMENOPAÚSICO EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA CON EL INMUNOFENOTIPO EN BASE A LA
CLASIFICACIÓN MOLECULAR”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. JUAN ANTONIO GARCÍA ZAMORA

TUTOR:

DR. VÍCTOR ALBERTO OLGUÍN CRUCES



MÉXICO DISTRITO FEDERAL, 2015



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. Oscar Martínez Rodríguez

Director General

UMAE Hospital “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

Director de Educación e Investigación en Salud

UMAE Hospital “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Víctor Alberto Olguín Cruces

Médico Adscrito al Servicio de Patología

UMAE Hospital “Luis Castelazo Ayala”

Agradecimientos

A mis padres,

Rosa Laura y Juan Antonio

A mi hermana,

María Fernanda

A mi asesor,

Víctor Alberto Olguín

ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	6
Material y métodos	11
Resultados	12
Discusión	17
Conclusiones	19
Bibliografía	20
Anexos	22

RESUMEN

TÍTULO:

Asociación entre el estado pre y postmenopáusico en pacientes con cáncer de mama con el inmunofenotipo en base a la clasificación molecular.

ANTECEDENTES:

El cáncer de mama es considerado como una de las causas más importantes de mortalidad en la mujer a nivel mundial. En México se ha observado un aumento de la incidencia y mortalidad por esta patología, lo que traduce un problema epidemiológico de interés, siendo ya la primera causa de muerte por cáncer en la mujer con una tasa 13 por 100.000 mujeres/año, por lo que se hace necesario implementar varios enfoques terapéuticos de ataque para disminuir su mortalidad. El cáncer de mama es dependiente de hormonas, por lo que su comportamiento biológico depende en gran medida de la acción de las hormonas ováricas, estrógenos y progestágenos. En esta investigación uno de los objetivos es estudiar a una población de pacientes con cáncer de mama y determinar la frecuencia de los receptores hormonales (estrógeno, progesterona y Her-2/neu) y su relación entre ellos, así como su correlación con las pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas. También se estudiarán otras variables pronósticas y su correlación con la población ya mencionada.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se estudiaron a 563 pacientes que contaban con expediente en el servicio de patología del hospital de Ginecobstetricia número 4 Dr. Luís Castelazo Ayala, durante el periodo del año de 2011 a 2013 y se seleccionaron a 412 ya que contaban con reporte histopatológico y de inmunohistoquímica. Posteriormente se agruparon estas pacientes como premenopáusicas (< 50 años) y postmenopáusicas (≥ 50 años) de acuerdo a la edad. Se realizó examen bi-variado (Xi cuadrada) entre pacientes pre y postmenopáusicas y el perfil inmunofenotípico basado en la clasificación molecular, tipo histológico, grado histológico, presencia de necrosis, invasión vascular, invasión perineural, componente in situ, número de ganglios y tamaño tumoral.

CONCLUSIONES:

De acuerdo al subtipo molecular las pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas son en su gran mayoría Luminal A lo cual determina un mejor pronóstico en cuanto a supervivencia en dichas pacientes. Es importante un mejor estudio en pacientes Triple negativo tanto en pacientes pre y postmenopáusicas ya que estos tumores tienden a ser de crecimiento rápido y más agresivos.

En nuestro trabajo no se encontró diferencia significativa entre el cáncer de mama en pacientes pre y postmenopáusicas con el tipo histológico, grados histológico, invasión vascular, invasión perineural ni tamaño tumoral.

El tamaño tumoral y la presencia de ganglios como factores pronósticos indican que en nuestro hospital las pacientes son detectadas en estadios tempranos y tienen una tasa de supervivencia a 5 años mayor al 90%.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es considerado como una de las causas más importantes de mortalidad en la mujer a nivel mundial. En México se ha observado un aumento de la incidencia y mortalidad por esta patología, lo que traduce un problema epidemiológico de interés, siendo ya la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en México (1). Es un problema de salud cada vez más importante por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías hasta en un 52%. (2).

El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra diferencias notorias por entidad federativa, con las tasas más altas en los estados del centro y norte. Seis estados concentraron la mitad de las muertes por cáncer de mama en 2010: Distrito Federal (13.4%), México (12.4%), Jalisco(8.2%), Veracruz (6.4%), Nuevo León (6%) y Guanajuato (3.8%). En el periodo de 1990 a 2010, la tasa de mortalidad por cáncer de mama aumentó en todos los estados, siendo los de mayor incremento Chihuahua, Coahuila y Guerrero, con aumentos de más de 200%; en contraste, aquellos con menor elevación fueron: Aguascalientes, Durango y Baja California (3).

El cáncer de mama es dependiente de hormonas, por lo que su comportamiento biológico depende en gran medida de la acción de las hormonas ováricas, estrógenos y progestagenos. Los estrógenos son responsables de la elongación y ramificación de los ductos mamarios y la progesterona del desarrollo y diferenciación de los lobulillos. Ambas hormonas actúan en los tejidos blancos a través de receptores específicos y se sabe que en el cáncer de mama su expresión se encuentra alterada (4).

El estrógeno se une al receptor y este complejo ligando activa a una secuencia específica en la región reguladora de genes que responden a estrógenos conocida como elementos de respuesta a estrógenos, estos genes a su vez regulan el crecimiento y diferenciación celular. Esta reacción es única y puede ser tan irreversible que conduzca a una aberrante expresión del gen. La actividad estrogénica es, como ya se ha indicado, fundamental en el desarrollo de las neoplasias. Su actividad precisa de un receptor específico, iniciando así una cascada de señales que conducirán, por un lado a la actividad directa de la transcripción genética y por otro iniciará la vía intracelular, usada por los factores de crecimiento epidérmico. (5)

Los receptores hormonales desde su introducción en los años setenta, se buscó probar que podían ser un factor predictivo para distinguir la subpoblación de cánceres de mama que se beneficiarían con el tratamiento endocrino. Por supuesto con la introducción de los antiestrógenos los tratamientos endocrinos ablativos fueron olvidados y los receptores hormonales ocuparon un relevante papel como factores predictivos de respuesta al uso de antiestrogénicos (tamoxifeno). (5) Por lo que respecta del 55 al 65% de los carcinomas primarios de mama y del 45 al 55% de sus metástasis son receptores estrógeno-positivo. Por lo que se ha demostrado que los tumores con Receptores de estrógenos responden a la administración de

esquema hormonal entre un 55% al 60% y alrededor de un 8% de los Receptores de estrógenos negativos tienen mejor respuesta al uso de la quimioterapia citotóxica.(6)

Los tumores mejor diferenciados son Receptores de estrógenos positivos y tienen un mejor pronóstico. Los receptores de estrógeno y progesterona están muy relacionados con la respuesta del tumor a la región hormonal, el grado de diferenciación y la invasión del estroma e infieren en la agresividad del tumor.(7)

Los Receptores de estrógeno (RE) y Receptores de Progesterona (RPg) son parte de la superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción. Existen dos tipos de RE, los RE-a y RE-b, los cuales comparten cierta homología entre ellos, pero presentan funciones distintas. El gen del RE-a se encuentra localizado en la región q25.1 del brazo corto del cromosoma 6 (8) y el gen del RE-b en la banda q22-24 del cromosoma 14. El RE-a es una molecular activadora, mientras que el RE-b puede inhibir al RE-a al unirse con él (9).

Dentro de una familia de oncogenes se encuentra el HER-2/neu, sigla proveniente de Human Epidermal Growth Factor Receptor-2. El gen HER-2/neu codifica un receptor para factores de crecimiento que se expresa en células epiteliales normales. Es una proteína, denominada p185, de 185 kDa de peso molecular, presente en la superficie celular con funciones en el crecimiento y proliferación celular. Se supone que cada célula tiene dos copias del gen HER-2, pero por razones aún desconocidas, algunas células cancerosas poseen múltiples copias de dicho gen (amplificación genética) lo que se traduce en una sobre-expresión de la proteína HER-2/neu. (10)

Desde 1980, se ha descrito que el oncogen HER-2/neu y su producto proteínico intervienen en el desarrollo del cáncer de mama y de sus metástasis. Se estima que un 20-30% de los cánceres de mama sobre-expresan esta proteína. Trabajos recientes demuestran que la prevalencia de tumores HER-2/neu positivos, reflejada por los niveles séricos elevados de dominio extracelular circulante, es mayor que la reportada previamente mediante estudios realizados en tejido tumoral. Niveles elevados de dominio extracelular se encuentran en aproximadamente 18% de mujeres con cáncer de mama primario y en aproximadamente 43% de pacientes con tumor de mama metastásico. Los tumores que presentan la sobre-expresión son más agresivos, tienen un crecimiento más rápido, una mayor probabilidad de recurrencia post-tratamiento y pueden responder de manera diferente a las terapias habituales, por lo que generalmente los pacientes tienen un pobre pronóstico (11).

El significado de la positividad para HER-2/neu tiene valor pronóstico, dado que se asocia con enfermedad más agresiva y valor predictivo porque permite la identificación de pacientes que pueden beneficiarse de trastuzumab y lapatinib y de aquellas con pobre respuesta a tamoxifeno (12).

Hoy en día se emplean diferentes métodos diagnósticos para la detección y cuantificación de la expresión del gen HER2/neu en cáncer de mama. Entre los métodos comunes de detección se encuentran: la inmunohistoquímica (IHQ), por ejemplo, la basada en el Herceptest (detección de la sobreexpresión de la proteína), y la hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés),

de PathVysion e INFORM (detección de la amplificación del gen); ambas metodologías han sido aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés).

Existen otras metodologías que aún no han sido aprobadas por la FDA, como la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR real time, por sus siglas en inglés) y la hibridación cromogénica in situ (CISH). Estas dos técnicas, según la literatura, han mostrado tener buena sensibilidad y especificidad, no requieren equipos costosos y pueden ser fácilmente realizadas, por lo que podrían ser utilizadas como métodos diagnósticos de rutina. (12)

La técnica de inmunohistoquímica en tejido congelado demostró ser un método confiable para la detección de sobreexpresión de la proteína. Tiene la ventaja de requerir pequeñas cantidades de muestra y preservar la arquitectura del tejido; de esta manera, se puede estar seguro de que se está evaluando el tejido tumoral y no el tejido benigno adyacente. (12)

La Inmunihiistoquímica es una técnica semicuantitativa usada para la cuantificación de la expresión de proteínas; revela diferentes epítopes de la proteína presentes en la superficie de la célula, y es la técnica más usada para detectar y cuantificar la proteína HER2/neu en primera instancia. Esta técnica detecta el receptor del HER2/neu sobre la membrana celular por medio de anticuerpos que se unen al receptor del HER2/neu. Este receptor es el blanco al cual se une el agente terapéutico trastuzumab, y, por lo tanto, la sobreexpresión de esta proteína debe predecir la respuesta a este agente.

La frecuencia de los receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama es semejante a la reportada en otras series de países desarrollados el cual va del 60 al 70%. Desde hace muchos años la presencia de receptores hormonales positivos es más frecuente en la población postmenopáusica comparada con la población premenopáusica, lo anterior implica que las pacientes postmenopáusica son las más beneficiadas con la terapia endocrinológica (tamoxifeno o inhibidores de las aromatasas) así como de un mejor pronóstico. La presencia o ausencia de receptores hormonales, tiene relevancia sobre todo en pacientes que padecen cáncer de mama con ganglios negativos o positivos para valorar respuesta a tratamiento tanto para terapia endocrinológica como con quimioterapia. Sin embargo, pacientes con cáncer de mama con ganglios y receptores negativos sólo se benefician con quimioterapia. Por lo anterior, es indispensable conocer la frecuencia de los receptores hormonales en los diferentes tipos de población (pre y postmenopáusica).

En lo que concierne a la sobre expresión del Her-2/neu, la frecuencia de la sobre expresión de este gen se reporta en la literatura internacional entre el 15-30%, teniendo particular importancia ya que la sobreexpresión de este se asocia a tumores con infiltración ganglionar y mal pronóstico. Por otro lado, en pacientes con receptores hormonales negativos (estrógeno y progesterona) la frecuencia de gen Her-2/neu sobre expresado es mayor que en aquellos que presentaron receptores hormonales positivos, esto nos indica que las pacientes con la presencia de 2 receptores negativos el porcentaje de respuesta al tratamiento es de tan solo el 10% y aunado esto a la sobre expresión del Her-2 implica una replicación constante del tejido tumoral y obedece

a que el tumor no es hormono-dependiente. El triple marcador negativo representa aproximadamente 15% de todos los tipos de cáncer mamario en diversos estudios retrospectivos, y parecerían ser más frecuentes en mujeres premenopáusicas jóvenes, en latinoamericanas y en mujeres de raza negra. Por lo tanto el cáncer mamario triple negativo tiene un pobre pronóstico. (10).

El cáncer de mama se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética del Receptor estrogénico (RE), el cual se ha observado como el mayor factor discriminador del subtipo molecular (13). Este perfil de expresión genética revelo tres subtipos RE+: el luminal A, el B y el C, aunque la estabilidad de este último subgrupo aún no está clara. El RE- comprende al HER2 (Human Epidermic growth factor Receptor-2) al tipo basal y al tipo normal; este último subgrupo podría representar solamente una extensión del perfil de expresión entre el HER2 y el tipo basal (14).

Clasificación Molecular del cáncer de Mama

Subtipo	RE Expresión	RP Expresión	Her2neu/estatus
Luminal A	Positivo	y/o positivo	Negativo
Luminal B	Positivo	y/o positivo	Positivo
Basal-Like	Negativo	Negativo	Negativo
Her 2 neu	Negativo	Negativo	Positivo

Por inmunohistoquímica el subtipo basal también se ha denominado como “triple negativo” por no expresar RE, ni RP ni HER2. Un simple panel de cinco anticuerpos puede identificar este subtipo. Se ha identificado por inmunohistoquímica como RE-,RP-,HER2-, y citoqueratinas 5/6 o HER1 positivos. Este subtipo se ha asociado a mutación de BRCA1 (16). Estos tumores tienen la tendencia a ser muy agresivos con mutación en p53 y de alto grado (17).

En cuanto al grado histológico El carcinoma canalicular infiltrante y todas sus variantes con excepción del carcinoma medular, deberán ser graduados con el esquema de Scarff-Bloom-Richardson que se describe a continuación:

- Formación de túbulos:
 - Calificación de 1: 75% o más del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 2: 10% a 75% del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 3: Menos de 10% del tumor compuesto por túbulos.
- Grado nuclear:
 - Calificación de 1: Núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
 - Calificación de 2: Núcleo con moderada variación en tamaño y forma, puede observarse nucléolo poco aparente.

— Calificación de 3: Núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, dos o más nucléolos prominentes, cromatina gruesa.

- Número de mitosis:

— Calificación de 1: Menos de 10 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.

— Calificación de 2: De 10 a 20 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.

— Calificación de 3: Más de 20 mitosis en 10 campos de gran aumento.

Se deberán reportar por separado cada uno de los parámetros mencionados y el puntaje final para determinar el grado histológico, el cual será como sigue:

- GRADO I: 3 a 5 puntos.
- GRADO II: 6 a 7 puntos.
- GRADO III: 8 a 9 puntos. (18)

En cuanto los cánceres que son grandes y tienen un alto grado nuclear o necrosis son más propensos a tener un área de cáncer invasivo y también tienen más probabilidades de recurrir después del tratamiento. (19).

El tamaño tumoral definido como el mayor diámetro del tumor primario, fue reconocido recientemente como un factor pronóstico. De acuerdo a un estudio realizado por el programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales del instituto nacional del Cáncer la tasa de supervivencia a 5 años fue del 91% con tumores menores de 2 cm, 80% con tumores entre 2 y 5 cm y 63% con tumores mayores de 5 cm. (19).

El número de ganglios linfáticos es un factor pronóstico importante. Aquellas pacientes con ganglios negativos tienen una tasa de supervivencia a 5 años de 99 a 84%. En un estudio realizado a 25,000 pacientes la tasa de supervivencia a 5 años fue de 96, 86 y 66% con ganglios negativos, un ganglio y tres ganglios positivos respectivamente (19).

En cuanto a la invasión linfocelular no se ha demostrado que influya en la tasa de supervivencia. En un estudio realizado a 15,000 pacientes en pacientes con bajo riesgo de recurrencia (no presencia de ganglios, tamaño tumoral <2 cm, grado histológico, edad menor a 35 años) tenían una tasa de supervivencia a 5 años del 98% y 94.1% con y sin invasión linfocelular respectivamente. (20)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtuvieron el nombre y número de afiliación de todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario en el servicio de patología, del hospital de Ginecoobstericia número 4 "Dr. Luís Castelazo Ayala", durante el periodo del año 2011 a 2013. Dicho proyecto se autorizó en el 2013 por el comité local de investigación y ética en investigación en salud con número de registro R-2013-3606-53.

De un total de 563 pacientes con cáncer mamario, 412 pacientes fueron seleccionadas con resultado histopatológico y de inmunohistoquímica, posteriormente se agruparon estas pacientes como premenopáusicas (< 50 años) y postmenopáusicas (\geq 50 años) de acuerdo a la edad.

. Se seleccionaron a las pacientes de acuerdo al perfil inmunohistoquímico en base a la clasificación molecular del cáncer de mama en las siguientes categorías: Luminal A (receptores de estrógenos positivo, progesterona positivo y Her 2 neu negativo), Luminal B (receptores de estrógeno positivo, progesterona positivo y Her 2 neu positivo) , Her 2 neu (receptores de estrógeno negativo, progesterona negativo y Her 2 neu positivo) y Triple negativo (receptores de estrógeno negativo, progesterona negativo y Her 2 neu negativo).

Se analizaron las siguientes variables independientes como fueron el perfil inmunohistoquímico, el tipo histológico, el grado histológico, la presencia de necrosis, invasión vascular, perineural así como la presencia de componente in situ.

Se anotaron los datos referidos en una hoja de recolección de datos y se captaron en tabla de cálculo de Excel.

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones y porcentajes de concordancia a través de tablas de 2x2.

Se realizó examen bi-variado (Xi cuadrada) entre "pacientes pre y postmenopáusicas" y las variables ya mencionadas.

Tipo de estudio: observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

RESULTADOS

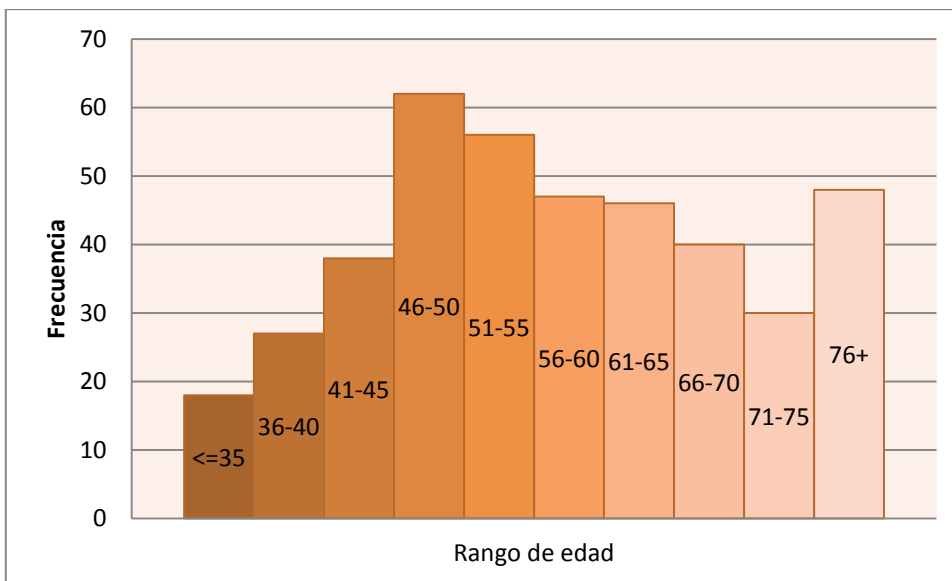
Se estudiaron a 563 pacientes con cáncer de mama en el Hospital de Ginecoobstetricia número 4 Luis Castelazo Ayala en el periodo del año de 2011 al 2013, de los cuales contaron con expediente abierto en el servicio de patología.

De un total de 563 pacientes con cáncer mamario, 412 pacientes fueron seleccionadas con resultado histopatológico y de inmunohistoquímica, posteriormente se agruparon estas pacientes como premenopáusicas (< 50 años) y postmenopáusicas (≥ 50 años) de acuerdo a la edad. Se seleccionaron a las pacientes de acuerdo al perfil inmunohistoquímico en base a la clasificación molecular del cáncer de mama en las siguientes categorías: Luminal A (receptores de estrógenos positivo, progesterona positivo y Her 2 neu negativo), Luminal B (receptores de estrógeno positivo, progesterona positivo y Her 2 neu positivo), Her 2 neu (receptores de estrógeno negativo, progesterona negativo y Her 2 neu positivo) y Triple negativo (receptores de estrógeno negativo, progesterona negativo y Her 2 neu negativo). De las 412 pacientes estudiadas 131 fueron premenopáusicas y 281 postmenopáusicas (ver tabla 1).

	Frecuencia	Porcentaje
Premenopáusicas	131	31.8%
Postmenopáusicas	281	68.2%
Total	412	100%

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de pacientes pre y postmenopausicas.

Del total de pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas la edad de las pacientes fue de 28 a 89 años con una media de 53.7 años y el grupo con mayor número de pacientes fue de 46 a 50 años. (ver gráfico 1)



Gráfica 1. Frecuencia de pacientes de acuerdo a rango de edad

De las 412 pacientes seleccionadas se determinó de cada paciente el perfil inmunohistoquímico. 199 (48.3%) fueron reportadas como Luminal A, siendo este subtipo el del mayor número; seguido de 125 pacientes (30.3%) Triple Negativo, 52 reportadas como Luminal B (12.6%) y 36 (8.7%) reportadas como Her 2 siendo este subtipo el del menor número. (ver tabla 2)

Perfil inmunohistoquímico	Frecuencia	Porcentaje
Her 2	36	8.7%
Luminal A	199	48.3%
Luminal B	52	12.6%
Triple negativo	125	30.3%
Total	412	100%

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje del perfil inmunohistoquímico de acuerdo a la clasificación molecular.

El tipo histológico predominante fue el ductal reportándose en 248 pacientes (60.2%) seguido por el mixto en 56 pacientes (13.6%): sólo se reportó un caso de tipo medular (0.1%) y metaplásico (0.1%) (ver tabla 3)

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje
No reportados	43	10.4%
Ductal	248	60.2%
Lobulillar	50	12.1%
Medular	1	0.2%
Metaplásico	1	0.2%
Mixto	56	13.6%
Mucinoso	6	1.5%
Papilar	2	0.5%
Tubulolobulillar	5	1.2%
Total	412	100%

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de acuerdo al tipo histológico

De las 412 pacientes estudiadas se determinó el grado histológico de acuerdo a la clasificación de Scarff- Bloom-Richardson modificada reportándose como 0 a aquellas pacientes en las que no se determinó el grado histológico (23.3%) grado 1 como bien diferenciado (15.8%), grado 2 como moderadamente diferenciado (33.7%) y grado 3 como indiferenciado (27.2%). (ver tabla 4)

Grado histológico	Frecuencia	Porcentaje
No se reportó	96	23.3%
Grado 1	65	15.8%
Grado 2	139	33.7%
Grado 3	112	27.2%
Total	412	100%

Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de acuerdo al grado histológico.

La necrosis se presentó en 81 casos (19.7%) y no se observó en 331 paciente. Cabe mencionar que esta variable no es muy común entre los diagnósticos histopatológicos. (ver tabla 5).

Necrosis	Frecuencia	Porcentaje
Sin necrosis	331	80.3%
Con necrosis	81	19.7%
Total	412	100%

Tabla 5. Frecuencia y porcentaje de acuerdo a la presencia de necrosis.

Se reportó invasión vascular en 176 casos (42.7%) y 236 pacientes sin presencia y sin evidencia obvia de invasión vascular (ver tabla 6).

Invasión vascular	Frecuencia	Porcentaje
Sin invasión vascular	236	57.3%
Con invasión vascular	176	42.7%
Total	412	100%

Tabla 6. Frecuencia y porcentaje de invasión vascular.

Solo se presentó invasión perineural en 21 casos (5.1%), esta es otra variable que no se reporta con frecuencia por lo que no es un dato representativo en los pacientes con cáncer de mama (ver tabla 7).

Invasión perineural	Frecuencia	Porcentaje
Sin invasión perineural	391	94.9%
Con invasión perineural	21	5.1%
Total	412	100%

Tabla 7. Frecuencia y porcentaje de invasión perineural.

Se reportó componente in situ en 128 pacientes (31.1%) sin consignar el grado del carcinoma ni la variante morfológica (ver tabla 8).

Componente in situ	Frecuencia	Porcentaje
Sin componente in situ	284	68.9%
Componente in situ	128	31.1%
Total	412	100%

Tabla 8. Frecuencia y porcentaje de componente in situ.

En la mayoría de las pacientes 263 de 412 (63.8%) no se registraron ganglios metastasicos (ver tabla 9).

Número de ganglios	Frecuencia	Porcentaje
0	263	63.8%
1	56	13.6%
2	22	5.3%
3	12	2.9%
4	5	1.2%
5	10	2.4%
6	9	2.2%
7	9	2.2%
8	6	1.5%
9	2	0.5%
10	2	0.5%
11	3	0.7%
12	3	0.7%
13	1	0.2%
14	1	0.2%
15	2	0.5%
16	2	0.5%
17	1	0.2%
18	1	0.2%
19	0	0.0%
20	2	0.5%
Total	412	100%

Tabla 9. Frecuencia y porcentaje de número de ganglios.

Con respecto al tamaño tumoral de las 412 pacientes 114 pacientes presentaron tumores entre 11-20mm (27.7%) (ver gráfico 2).

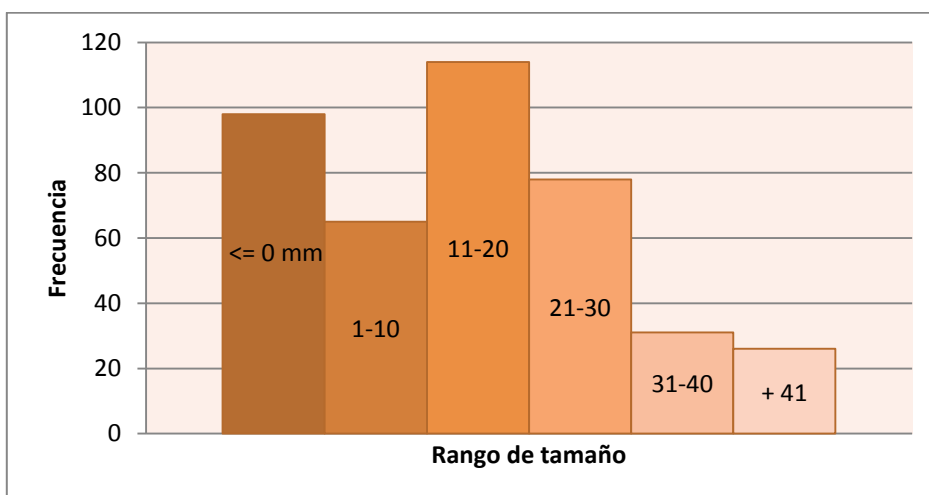


Gráfico 2. Frecuencia de pacientes de acuerdo a rango de tamaño del tumor.

Se realizó examen bi-variado (Xi cuadrada) entre "PACIENTES PRE Y POSTMENOPAUSICAS" y el perfil inmunofenotípico basado en la clasificación molecular reportándose los siguientes resultados en los que se encontró significancia estadística ($p < 0.03$).

INMUNOFENOTIPO: Se dividieron a las pacientes como premenopáusicas y postmenopáusicas de acuerdo al perfil inmunofenotípico en base a los subtipos moleculares (Luminal A, Luminal B, Her 2 y Triple negativo); de los cuales fue más prevalente el subtipo Luminal A en las premenopáusicas con 55 casos y 144 en las postmenopáusicas. Seguido de 73 casos con Triple negativo de las postmenopáusicas y 55 casos en las premenopáusicas. (ver tabla 10).

Menopausia	Subtipo molecular				Total
	Her 2	Luminal A	Luminal B	Triple neg	
Premenopáusica	8	55	16	52	131
Postmenopáusica	28	144	36	73	281
Total	36	199	52	125	412

Tabla 10. Frecuencia de subtipo molecular en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica ...
Chi-cuadrado de Pearson	8,673 ^a	3	,034
Razón de verosimilitudes	8,570	3	,036
N de casos válidos	412		

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,45.

DISCUSIÓN

En este estudio se seleccionaron a 412 pacientes que contaban con resultado histopatológico e inmunohistoquímico y se dividieron como pre y postmenopáusicas a aquellas menores y mayores de 50 años respectivamente ya que de acuerdo a numerosos estudios se presenta un incremento en forma lineal del cáncer de mama posterior a esta edad. Se entiende que el cáncer de mama es una enfermedad compleja desde puntos de vista tan diversos como la clínica, su presentación en imágenes, la histología y los tratamientos. De las 412 pacientes el 68.2% fueron postmenopáusicas. De acuerdo al subtipo molecular en las pacientes pre y postmenopáusicas la gran mayoría de estas fueron Luminal A (receptores de estrógenos positivo, progesterona positivo y Her 2 neu negativo), con mayor número en las pacientes postmenopáusicas ($p < 0.034$). Hasta el momento dicho subtipo molecular tiene el mejor pronóstico. Llama la atención, como los tumores Triple negativo se presentan en un gran número de pacientes pre y postmenopáusicas ocupando el segundo lugar del subtipo histológico. Cabe mencionar como de las 131 pacientes premenopáusicas 52 fueron Triple negativo lo cual concuerda con numerosos estudios incluyendo el de Millikan en el 2008 que mencionan un gran porcentaje de este subtipo histológico en estas pacientes.²⁰ Confirmando así que son pacientes con tumores de crecimiento más rápido y por ende más agresivos. Los subtipos con menor número de pacientes fueron los Luminal B y Her 2 neu respectivamente. Con respecto a la media de edad de las pacientes afectadas fue de 53 años con un mayor número de pacientes en el rango de 46 a 50 años; lo cual concuerda con datos otorgados por la Secretaría de Salud en el que mencionan que en México el grupo más afectado se encuentra entre los 40 y 59 años de edad.¹

El tipo histológico más frecuente fue el tipo ductal en un 60.2% lo cual concuerda con los datos epidemiológicos registrados en nuestro país y en el mundo²; sin embargo no tuvo significancia estadística al dividirlo en pacientes pre y postmenopáusicas ($p = 0.308$). Aunque los cánceres de mama en su mayor parte se dividen en lobulillar y ductal y que el carcinoma lobulillar infiltrante es el segundo cáncer de mama más frecuente después del carcinoma ductal infiltrante de acuerdo a un estudio realizado por Lopez Valle y colaboradores en este mismo hospital en el 2005.²¹ Se registró un componente mixto en el 13.6% de las pacientes en las que el componente ductal tuvo mayor asociación. Seguido del tipo histológico lobulillar en un 12.1% y aunque de acuerdo a la literatura la edad promedio de manifestación es mayor que en el cáncer ductal (50 a 60 años) y concordó con nuestro estudio esto no tuvo significancia estadística.

Aunque el grado histológico, la presencia de necrosis, invasión vascular, perineural así como la presencia de componente in situ son factores pronóstico que se han estudiado ninguno de estos mostró significancia estadística al dividirlos en pacientes pre y postmenopáusicas.

Con respecto al tamaño tumoral de las 412 pacientes 114 pacientes (27.7%) se encontraban con un tamaño tumoral entre 11-20 mm lo cual indica un rango de supervivencia del 91% a 5 años al momento del diagnóstico de acuerdo al programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales del instituto nacional del cáncer en la mayoría de las pacientes estudiadas.¹⁹

No se registraron ganglios positivos en el 63.8% de las pacientes lo cual nos da una tasa de sobrevida a 5 años en nuestro instituto de un 99 a 84% de acuerdo al programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales del instituto nacional del cáncer.¹⁹

El 57.3% no presentó invasión linfovascular, aunque este es un factor pronóstico que no influye en la tasa de sobrevida a 5 años.²²

CONCLUSIONES

Se encontró asociación entre las pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas con el inmunofenotipo del cancer de mama basado en las clasificacion molecular.

De acuerdo al subtipo molecular las pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas son en su gran mayoría Luminal A lo cual determina un mejor pronóstico en cuanto a supervivencia en dichas pacientes.

Es importante un mejor estudio en pacientes Triple negativo tanto en pacientes pre y postmenopáusicas ya que estos tumores tienden a ser de crecimiento rápido y más agresivos.

En nuestro trabajo no se encontró diferencias entre el cáncer de mama en pacientes pre y postmenopausicas con el tipo histológico, grado histológico, invasión vascular, invasión perineural ni tamaño tumoral.

El tamaño tumoral y la presencia de ganglios como factores pronósticos indican que en nuestro hospital las pacientes son detectadas en estadios tempranos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Segunda Revisión de Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama. México 2006.pp1-45.
- 2.- Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Consultado el 15 de enero de 2012].<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>
- 3.- Cuarta Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2011.
- 4.- Mark Clemons Paul Goss. Estrogen and The Risk Of breast Cancer .the N Engl Med. 2001; 344:276-285.
- 5.- R.A Hawkins. How Best to Express Oestrogen Receptor Activity. Eur J. Cancer 2000; 36: 21-23.
- 6.- Patricia Sánchez. Receptores Estrogénicos Alfa y Beta en el Cáncer de Mama. Acta Médica. Hospital de Oncología Centro Medico siglo XXI 2003; 3:159-161.
- 7.- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Tratado de ginecología y obstetricia y Medicina Reproductiva. Editorial Panamericana Tomo II año 2003, pp 1692-1715.
- 8.- Hitoschi Tsuda. Review Article Her -2 (c-erb-2) Test Update; Present Status and Problems Breast Cancer July 2006;13:236-248.
- 9.- Menasce LP, White GR, Harrison CJ, Boyle JM. Localization of the estrogen receptor locus (ESR) to chromosome 6q25.1 by FISH and a simple post-FISH banding technique. Genomics 1993;17:263-5.
- 10.- Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators-Mechanisms of action and application to clinical practice. N Eng J Med 2003, 348:618-29.
- 11.- Köstler WJ, Schwab B, Singer CF, et al. Monitoring of Serum Her-2/neu predicts Response and Progression-free Survival to Trastuzumab-Based Treatment in Patients with Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res, 2004.
- 12.- Dnistrian AM, Schwartz MK, Schwartz DC, Ghani F, Kish L. Significance of serum HER-2/neu oncoprotein, CA 15-3 and CEA in the clinical evaluation of metastatic breast cancer. J Clin Ligand Assay 2003; 25: 215-20
- 13.- Socorro María Rodríguez, David Sarrío. Prognostic significance of basal like phenotype and fascin expression invasive breast carcinoma. Clinic Cancer Res 2006; 12:58-66.
- 14.- Mauriac L, Debled M, MacGrogan G. When will more useful predictive factors be ready for use? Breast 2005;205:248-54.
- 15.- Brenton JD, Carey LD, Ahmed AA, Caldas C, Molecular Classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? J Clin Oncol 2005;23:7350-60.
- 16.- Carey L, Perou C, Livasy C, Dressler L, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. JAMA 2006; 295: 2492-502.

- 17.- Carey LA, Perou CM, Dressler LG, Livasy CA, Geradts J, Cowan D, et al. Race and the poor prognosis basal-like breast cancer (BBC) phenotype in the population-based Carolina Breast Cancer Study. *J Clin Oncol* 2004 (suppl): abstr 9510.
- 18.- Le Doussal V, Tubiana HM, Friedman S, et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson. An improved score modification based on a multivariable analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989;64:1914-1921.
- 19.- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181.
- 20.- Robert C. Millikan, Beth Newman, Chiu Kit. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. May 2008, Volume 109, Issue 1, pp123-139.
- 21- Lopez Valle, Aguilar Gallegos, Camarena Cabrera. Carcinoma lobulillar infiltrante de mama: etapa clínica, características radiológicas e histológicas. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73:629-36.
- 22.- Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 May;101(10):729-35.



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR.

FECHA 12/11/2013

DR. VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ASOCIACIÓN ENTRE EL PERIODO PRE Y POSTMENOPÁUSICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA CON EL INMUNOFENOTIPO EN BASE A LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3606-53

ATENTAMENTE

DR. OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL