



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DR ERNESTO RAMOS BOURS

T E S I S

**VEGF COMO MARCADOR INMUNOHISTOQUÍMICO DE ANGIOGÉNESIS EN
CARCINOMA MAMARIO Y SU VALOR CLÍNICO EN EL TRATAMIENTO DEL
SUBTIPO TRIPLE NEGATIVO.**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.

PRESENTA:
OLIVAS ROMÁN LUIS ROBERTO

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: MINOR RAÚL CORDERO BAUTISTA

Médico adscrito del departamento de Patología del Hospital General del Estado de Sonora.

COMITÉ TUTOR: NOHELIA G. PACHECO HOYOS

Universidad de Sonora; Hospital General del Estado de Sonora

ENRIQUE ÁVILA MONTEVERDE

Médico adscrito del departamento de Oncología del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

IRMA LETICIA LEÓN DUARTE

Médico adscrito del departamento de Patología del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Hermosillo Sonora; julio 2017



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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO DE TESIS

Los presentes hemos revisado el trabajo del médico residente de tercer año Olivas Román Luis Roberto y lo encuentran adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en Anatomía patológica.



Minor Raúl Cordero Bautista
Tutor principal
Médico adscrito del departamento de patología del
Hospital General del Estado de Sonora



Nohelia G. Pacheco Hoyos
Miembro del comité tutorial
Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas; Universidad de Sonora
Hospital General del Estado de Sonora



Enrique Ávila Monteverde
Miembro del comité tutorial
Médico adscrito del departamento de Oncocirugía del
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.



Irma Leticia León Duarte
Miembro del comité tutorial
Médico adscrito del departamento de Patología del
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Hospital General del Estado
"Dr. Ernesto Ramos Bours"
División de Enseñanza e Investigación
No. de oficio: SSS/HGE/EM/255/17
Hermosillo, Sonora a 11 de julio de 2017

2017 "Centenario de la constitución,
Pacto Social Supremo de los Mexicanos"


LIBERACIÓN DE TESIS

La División de Enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente: **OLIVAS ROMÁN LUIS ROBERTO**; cuyo título es: **"VEGF COMO MARCADOR INMUNOHISTOQUÍMICO DE ANGIOGÉNESIS EN CARCINOMA MAMARIO Y SU VALOR CLÍNICO EN EL TRATAMIENTO DEL SUBTIPO TRIPLE NEGATIVO."** Con base en los lineamientos metodológicos establecidos por el Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours," se considera que la tesis reúne los requisitos necesarios para un trabajo de investigación científica y cumple con los requerimientos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México. Por lo tanto, la División de Enseñanza e Investigación acepta el trabajo de tesis para ser sustentado en el examen de grado de especialidad médica; reconociendo que el contenido e información presentados en dicho documento son responsabilidad del autor de la tesis.

ATENTAMENTE



DR. JUAN PABLO CONTRERAS FÉLIX
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO



M en C. NOHELIA G. PACHECO
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
CIENTÍFICA Y MÉTODOS DE ANÁLISIS
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



C.c.p. Archivo
NGPH

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la máxima casa de estudios de nuestro país, la Universidad Nacional Autónoma de México por sus programas de posgrado y el apoyo tan extenso que se nos otorga como sus alumnos; por darme la oportunidad de ser parte de ella, por permitirme concluir mi especialidad con la capacidad de enfrentar la competencia laboral actual.

A la Secretaría de Salud, por su apoyo económico y permitirme desarrollarme en sus instalaciones, mediante las cuales y con el equipo laboral humano nos dio la oportunidad de seguir luchando por el bienestar de nuestros pacientes.

Al Hospital General del Estado de Sonora, quien fue mi segunda casa durante toda mi estancia como médico residente y que forma parte de mi ser, al igual que las personas valiosas que en el trabajan.

Al Dr. Minor Cordero, quien durante estos tres años ha sido mi maestro y compañero, aconsejándome, guiándome y dándome las herramientas para lograr mi desarrollo profesional y mental.

A la maestra Nohelia, por ayudarme en mi proyecto final, y sobre todo por su dedicación a cada uno de los residentes que necesitamos de ella y sus palabras de aliento para seguir siempre adelante.

Al Dr. Enrique Ávila y Dra. Leticia León, que aportaron con su experiencia y tiempo en el proceso de desarrollo de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS A TÍTULO PERSONAL

Quiero agradecer a Dios, por la oportunidad de poder vivir, soñar y amar a las personas que son parte de mi vida.

Agradecer a mi mamá y a mi papá, que son mi ejemplo de vida, quienes me enseñaron desde pequeño los valores que constituyen ahora mi personalidad, que me han apoyado en todas las decisiones que he tomado, y en cualquier circunstancia sin esperar nada a cambio, solo por ver a su hijo crecer y vivir plenamente feliz.

También agradezco a mis hermanos Ernesto, Cesar y Lluvia por cada una de las palabras de aliento, el tiempo y dinero dedicado para que terminara esta especialidad.

Agradezco a Omar Ríos y Patricia Ramírez que tomaron el papel de mis padres en esta ciudad y que siempre estuvieron pendientes de todas mis necesidades, así como por su apoyo emocional y consejos. Que con tantos momentos difíciles que a su lado he pasado me demostraron que no es necesario ser parte de la familia para ser amado y necesario.

Agradezco a mi novia Patricia Vázquez que se ha mantenido a mi lado y me ha apoyado en persona a superar cada uno de los obstáculos que se me han presentado. Desde la primera vez me vi en sus ojos, me di cuenta que jamás me separaría de ella.

Agradezco a la Dra. Diana Gutiérrez por su tiempo y dedicación a mi enseñanza, por su amistad y la infinidad de consejos profesionales y personales que me ha dado. Gracias por ser mi maestra sin esperar nada a cambio.

Sin olvidar a todos mis amigos y compañeros de trabajo: Cruz, Sary, María Dolores, Cinthia, Dra. Zamudio, Dr. De León, Dra. Ruiz, Dr. Platt, y muchas personas más. Gracias a todos.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo con mucho amor a mis padres, hermanos, novia, amigos, maestros, compañeros de trabajo y cada una de las personas que influyo activa o pasivamente a mi desarrollo profesional.

“Voy a pasar por la vida una sola vez, por eso, cualquier cosa buena que yo pueda hacer o alguna amabilidad que pueda hacerle a algún ser humano, debo hacerla ahora, porque no volveré a pasar por aquí”.

Madre Teresa de Calcuta (1910-1997).

ÍNDICE

Índice	5
Marco teórico	
1.1 Definición.	16
1.2 Epidemiología	16
1.3 Patología Macroscópica	19
1.4 Patología Microscópica	20
1.5 Inmunohistoquímica	21
1.6 Método de clasificación	23
1.7 Pronóstico	26
1.8 Angiogénesis tumoral	26
Materiales y métodos	28
Criterios de muestreo	28
2.1 Inclusión	28
2.2. Exclusión	29
2.3 Eliminación	29
Categorización de las variables	29
Descripción de la Metodología	30
Análisis de datos	31
Recursos empleados	32
Resultados	34
Discusión	43
Conclusiones	48
Literatura citada	49
Anexos	54

LISTA DE CUADROS

Tabla 1.- Tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de mama	17
Tabla 2.- Frecuencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares	35
Tabla 3.- Clasificación molecular del carcinoma ductal infiltrante	36
Tabla 4.- Índice de Kappa para correlación interobservador	38
Tabla 5.- Prevalencia de tinción alta en subtipos de carcinoma mamario.	40
Tabla 6.- Valor de P (0.05) en las variables estudiadas	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.- Patrones histológicos del carcinoma ductal infiltrante	21
Figura 2.- Patrón de Inmunotinción del marcador VEGF	37
Figura 3.- Inmunotinción baja del marcador VEGF	39
Figura 4.- Tejido no tumoral con inmunotinción de VEGF	42

RESUMEN

El estudio de la angiogénesis se considera un tema de interés actual en tumores de pulmón, tiroides, riñón y mama. El carcinoma mamario subtipo triple negativo es quien muestra la menor tasa de respuesta a tratamiento, por lo que se han utilizado marcadores de inmunohistoquímica para encontrar un tratamiento efectivo para este subtipo molecular. Entre ellos está el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), ya que cuenta con tratamiento específico, el Bevacizumab. Se realiza estudio retrospectivo, doble ciego, de tipo descriptivo de la inmunotinción de VEGF en 162 casos de carcinoma ductal infiltrante que contaban con clasificación molecular; se excluyen tres casos por mala conservación del tejido en parafina. De los 159 casos elegidos 44 (27.6%) presentaron tinción alta al marcador VEGF a nivel de membrana celular. El subtipo con mayor prevalencia fue el Luminal B con 16 casos (10.1%) el subtipo Luminal A ocupó el segundo lugar con 11 casos (6.9%), seguido del triple negativo con 10 casos (6.3%), Luminal-Her con 5 casos (3.1%) y por último lugar el subtipo rico en Her con dos casos (1.3%). Además se busca la relación valorada por Chi cuadrada (χ^2) entre la tinción del marcador VEGF con el subtipo molecular, el estado ganglionar axilar, grado histológico, tratamiento previo e índice mitótico, la cual se descarta por no ser estadísticamente significativa. A diferencia estudios que valoran la cantidad de vasos sanguíneos en el tumor, este trabajo es de los pocos que han estudiado la positividad del marcador VEGF en las células tumorales del carcinoma ductal infiltrante, la prevalencia de cada subtipo molecular y la relación con características clinicopatológicas que influyen en el pronóstico de las pacientes con carcinoma mamario.

ABSTRACT

The study of angiogenesis is considered a topic of current interest in tumors of the lung, thyroid, kidney and breast. The triple negative negative breast carcinoma is the one that shows the lowest rate of response to treatment, so immunohistochemical markers have been used to find an effective treatment for this molecular subtype. Among them is the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), since it has specific treatment, Bevacizumab. A retrospective, double-blind, descriptive study of VEGF immunostaining was performed in 162 cases of infiltrating ductal carcinoma that had molecular classification; Three cases are excluded due to poor conservation of paraffin tissue. Of the 159 cases selected, 44 (27.6%) had high staining of the VEGF marker at the cell membrane level. The subtype with the highest prevalence was Luminal B with 16 cases (10.1%), the Luminal A subtype ranked second with 11 cases (6.9%), followed by triple negative with 10 cases (6.3%), Luminal-Her with 5 Cases (3.1%) and finally the Her rich subtype with 2 cases (1.3%). In addition, the Chi square (χ^2) relationship between VEGF marker staining with the molecular subtype, axillary lymph node status, histological grade, previous treatment and mitotic index, is discarded because it is not statistically significant. Unlike studies evaluating the amount of blood vessels in the tumor, this work is one of the few that have studied the positivity of the VEGF marker in the tumor cells of infiltrating ductal carcinoma, the prevalence of each molecular subtype, and the relationship with clinicopathological characteristics that influence the prognosis of patients with breast carcinoma.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer de mama es considerado una de las principales causas de muerte (Lindsey, et al., 2012). Incluso superando en algunas regiones a la enfermedad cardiaca. Cada estudio de esta enfermedad nos abre las puertas a nuevos conocimientos para luchar por detenerla.

Tratamientos actuales han mejorado la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, existen mujeres con poca o nula respuesta a los tratamientos convencionales; este trabajo se enfoca en estas pacientes. Todos los estudios sean concluyentes o no concluyentes tienen un objetivo, el de este trabajo en específico es abrir las puertas para el estudio de los subtipos moleculares de cáncer de mama y sus características de marcación de inmunohistoquímica para conocer la respuesta a tratamientos específicos, y con esto dar la posibilidad de esperanza a aquellas pacientes con escasas opciones terapéuticas efectivas.

Se hizo recolección de todos los casos de cáncer de mama reportados en el Hospital General del Estado de Sonora (HGES), como centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de esta patología, es sumamente necesario estar actualizados en los avances que existen en los tratamientos quirúrgicos y médicos. Se decidió la recolección de la muestra en pacientes con tratamiento quirúrgico para una mejor valoración del marcador VEGF.

Se le realizó este marcador a cada uno de los casos elegidos en búsqueda de que aquellos carcinomas mamarios que muestren inmunotinción a este anticuerpo sean candidatos al tratamiento con Bevacizumab (Avastin; Genentech), como adyuvante del tratamiento quirúrgico.

Se realiza además un análisis de los resultados obtenidos por parte de ambos patólogos y se desglosan las características que con respecto a la marcación de este anticuerpo están descritas. Cada una de ellas se compara con lo reportado a nivel internacional, ya que no existen en México, hasta el momento de realizar este trabajo, estudios sobre este marcador a nivel celular en la angiogénesis tumoral, específicamente en el cáncer de mama.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer mamario se subdivide en cinco subgrupos con base a la presencia o no de cuatro anticuerpos en las células tumorales. El subtipo triple negativo que no presenta positividad a ninguno de estos marcadores se considera el de peor pronóstico a consecuencia de la escasa o nula respuesta a tratamientos actuales como el trastuzumab (buena respuesta en casos Luminal-Her o Rico en Her) y terapia hormonal (buena respuesta en casos Luminal A, Luminal B y Luminal-Her). Además, se ha relacionado con mayor tasa de metástasis a ganglios linfáticos lo que nos indica que muestra un comportamiento localmente agresivo. El estudio de la angiogénesis ha permitido identificar moléculas como VEGF, que se ha observado sobre expresada a nivel celular en tumores de pulmón, colon y glándula salival (Pipsa Saharinen, et al., 2011; Felipe Paiva, et al., 2015); así como a nivel del estroma en carcinoma mamario particularmente en el subtipo triple negativo (Ali Mohamed, et al., 2013), ¿Existe también sobre expresión del marcador VEGF a nivel celular en el carcinoma mamario subtipo triple negativo?

JUSTIFICACIÓN

El carcinoma mamario subtipo triple negativo es el de peor pronóstico y el que se relaciona con mayor prevalencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales (Anthony J. Guidi, et al., 2000; Cong Li, et al., 2011). La terapéutica de este subtipo de carcinoma mamario toma relevancia ya que muestra poca a nula respuesta a los tratamientos actuales utilizados. Existen marcadores inmunohistoquímicos como el VEGF que está implicado en el proceso de angiogénesis tumoral, y para el cual se cuenta ya con un tratamiento específico, el bevacizumab (Ali Mohamed, et al., 2013). Por lo que es necesario realizar estudios de angiogénesis en carcinoma mamario en nuestro hospital ya que se cuenta con pocos trabajos sobre este tema a nivel nacional, y de esta manera ofrecer tratamientos específicos y actuales a nuestra población.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la cantidad de carcinomas mamarios que muestran inmunotinción al marcador VEGF.

Objetivos particulares

- Describir la incidencia de tumores malignos de mama en el Hospital General del Estado de Sonora.
- Describir la prevalencia de los subtipos moleculares de carcinoma mamario en el Hospital General del Estado de Sonora.
- Describir el patrón de inmunotinción del marcador VEGF.
- Determinar la concordancia entre los resultados de ambos patólogos en la marcación de VEGF.
- Determinar la prevalencia de tinción de VEGF en cada subtipo de carcinoma mamario.
- Definir si existe relación entre los hallazgos de marcación del anticuerpo VEGF y la cantidad de mitosis tumoral, subtipo molecular, tratamiento con quimioterapia previa, presencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales y el grado histológico valorado por el puntaje del Scarf-Bloom-Richarson (SBR).

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los carcinomas mamarios subtipo triple negativo mostrarán mayor prevalencia de tinción alta (2+, 3+) al marcador VEGF en comparación con el resto de los subtipos de carcinoma mamario.

MARCO TEÓRICO

1.1.- Definición

El carcinoma ductal infiltrante o también denominado carcinoma ductal de tipo no especial, es un grupo heterogéneo de tumores que no presentan características suficientes para clasificarse como un tipo histológico específico, sea lobular, mucinoso o tubular. Por lo tanto, no debería considerarse un tipo distinto de carcinoma de mama, pero en esencia se considera una categoría cuando un tumor no es lo suficientemente puro (Rakha, et al., 2017).

Por definición debe de presentar menos del 50% de características especiales, debido a que al presentar del 50-90% de características especiales cae en un subgrupo denominado mixto. Anteriormente denominado como carcinoma cicatricial, carcinoma simple y carcinoma de células esferoidales. En la actualidad es definido como carcinoma ductal de tipo no especial por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Este tipo de carcinoma mamario se deriva del epitelio ductal de la mama, a diferencia del carcinoma lobular, que se considerara de origen en los lóbulos. Ambos en realidad surgen del conducto terminal. No es sólo la característica histológica la que marca su diferencia, sino también a la disfunción de la proteína de unión E-cadherina, que se observa característicamente en el carcinoma lobular y está ausente en el carcinoma ductal (Rakha, et al., 2017).

1.2- Epidemiología

El cáncer en la actualidad es considerado una de las principales causas de muerte, reportándose 8.2 millones de muertes por año en los datos más recientes a nivel mundial,

incluso superando en algunas regiones a la enfermedad cardiaca. El carcinoma mamario ocupa el segundo lugar en incidencia, apenas por detrás del cáncer pulmonar, afecta a 43.3 mujeres por cada 100 000 habitantes, reportándose 1.67 millones de casos por año (25%) (Lindsey, et al., 2012). Además, se considera el tumor maligno más frecuente en mujeres de edad mayor a 30 años con una incidencia en países desarrollados como el nuestro de 13.9%, superando en estas dos últimas décadas al cáncer cervicouterino (Mohamed, et al., 2013). Representa la quinta causa de muerte a nivel mundial con 552,000 muertes por año (6.4%) por detrás del cáncer de colon, próstata, estómago e hígado, debido al pronóstico favorable relativo que muestra. En nuestro país (América central) mueren aproximadamente 7 300 mujeres al año por cáncer de mama (Ferlay, et al., 2014). A pesar de que nuestro país no se encuentra entre los países con mayores tasas de incidencia y mortalidad de carcinoma mamario se han realizado innumerables estudios a nivel mundial en búsqueda de métodos de prevención y tratamientos dirigidos para esta patología. (Tabla 1).

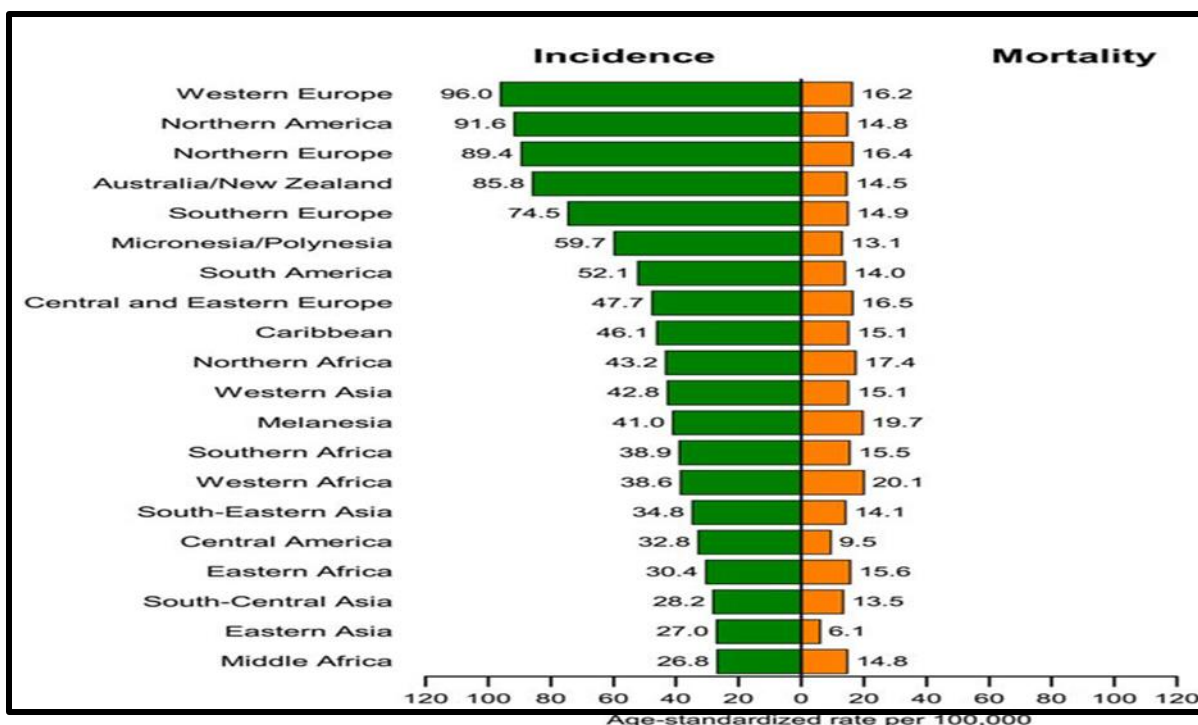


Tabla 1: Tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de mama por áreas a nivel mundial. Tomado de las estadísticas publicadas de Globocan 2012.

En tres grandes estudios con datos de Vigilancia y Epidemiología y Resultados Finales (SEER), uno de ellos incluyó 338,201 casos de cáncer de mama, reportando al carcinoma ductal infiltrante como el 73,5 a 75,6% (Ferlay, et al., 2014).

El carcinoma ductal infiltrante como todas las formas de cáncer de mama es raro en pacientes menores de 40 años. Sin embargo, hay casos reportados en jóvenes, los cuales en general, son similares histológicamente a los que se observan en pacientes masculinos. La mayoría de las mujeres con carcinoma ductal infiltrante se presentan de manera sintomática, a diferencia de los países desarrollados donde el cribado radiológico es utilizado de manera adecuada; por lo tanto, el diagnóstico es común en pacientes asintomáticas. Los hallazgos más comunes en mujeres sintomáticas son tumoraciones en la mama que pueden o no estar asociados a dolor; así como anomalías en el pezón (descarga, retracción, distorsión o eccema), otras formas de presentación clínica son raras. Es por este motivo por lo que el examen clínico debe ser de manera sistemática, se debe tener en cuenta la naturaleza de la tumoración, si está presente, cualquier cambio de la piel adyacente o en el contorno de la mama y también la evaluación de la axila.

A pesar de que el examen clínico es una herramienta extremadamente útil y práctica, su sensibilidad-especificidad para el diagnóstico de este tumor son limitados. El estudio de imagen debe incluir mamografía, excepto en mujeres menores de 35 años, donde rara vez es de valor a menos que haya una fuerte sospecha clínica o pruebas de biopsia de tejido con características de malignidad. Las imágenes radiológicas del carcinoma ductal infiltrante son muy variables, van de masas bien definidas o mal definidas, deformidad parenquimatosa y calcificación con o sin una masa evidente. Aproximadamente el 50% de estos tumores muestran calcificación en la mamografía. No se han encontrado diferencias radiológicas entre los tipos de carcinoma mamario. En resumen las anomalías mamarias deben evaluarse

incluyendo examen clínico, estudios de imagen (mamografía y ultrasonido) y muestreo de tejido, ya sea por citología de aspiración con aguja fina o aguja gruesa (Rakha, et al., 2017).

1.3- Patología macroscópica

Debido a que el carcinoma ductal infiltrante es un diagnóstico de exclusión, sin características morfológicas específicas, existen una variedad de apariencias macroscópicas que puede verse. Los tumores varían considerablemente de tamaño, con un rango de 0,2 cm hasta 10 cm o más en casos avanzados. Con frecuencia tienen un contorno irregular y estrellado, o configuración nodular. El borde del tumor suele ser moderadamente a mal definido y carece de circunscripción aguda. Esta última característica se observa con mayor frecuencia en el carcinoma mamario de tipo medular, mucinoso, papilar, y algunos tumores de tipo basal. La mayoría son firmes y duros de consistencia (por esta razón su antigua designación de carcinoma cicatricial) y puede sentirse arenoso al corte. Sin embargo, la consistencia está relacionada con la proporción estroma / masa tumoral, y la naturaleza de los elementos estromales asociados (fibroblástico, inflamatorio, o fibrótico / hialinizado). Las mujeres que presentan carcinoma lobular, mixtos (ductal y lobular), y papilar son más propensos a ser diagnosticados con tumores igual o mayores a 5.0 cm (Rakha, et al., 2017).

El carcinoma ductal infiltrante se asocia más frecuentemente con la positividad de ganglios linfáticos al momento del diagnóstico en comparación con el carcinoma mucinoso, tubular puro, medular y papilar; pero menos frecuente que en carcinoma lobular, micropapilar invasivo y carcinoma inflamatorio. Hay una frecuencia ligeramente superior en la mama izquierda, con una relación aproximadamente de 1.07: 1.30. Aunque la localización del tumor en la mama no está asociada con el subtipo histológico, entre el 40% y el 50% del carcinoma ductal infiltrante ocurre en el cuadrante superior externo de la mama (Rakha, et al., 2017).

1.4- Patología Microscópica

Hay variaciones considerables en las apariencias histológicas, dependiendo en parte de la interacción entre el componente epitelial y del estroma, por lo que no es posible ser descriptivo sobre las características utilizadas para su clasificación.

Las células tumorales se pueden disponer en cordones y trabéculas, mientras que algunos tumores se caracterizan por un patrón de crecimiento sólido, sincitial con poco estroma o puede ser difusamente infiltrativo. En una proporción de los casos, la diferenciación glandular puede ser evidente; en ocasiones hay estructuras tubulares mal formadas con luz central dispuestas en grupos, contrastando con el carcinoma tubular que muestra túbulos bien formados en óvalo abierto o de forma angulada. De vez en cuando, existen áreas con infiltración de una sola capa de células, pero éstos carecen de características del carcinoma lobular invasivo (Figura 1).

Las células de carcinoma también tienen una apariencia variable. El citoplasma es frecuentemente abundante y eosinofílico. Los núcleos pueden ser muy pleomórficos o regulares y pueden existir estructuras glandulares extensas o estar ausentes. El estroma es extremadamente variable. Ahí puede observarse proliferación fibroblástica, desmoplástica altamente celular, escaso tejido conectivo o marcada hialinización. También pueden estar presente necrosis focal (60% de los casos) y ocasionalmente de manera extensa. Ocasionalmente se puede identificar infiltrado linfoplasmocitario. Los carcinomas ductales infiltrantes incluyen tumores que expresan, en parte, una o más características de los tipos especiales de carcinoma de mama, pero no constituyen un ejemplo puro de los tumores individuales. Para que un tumor sea clasificado como carcinoma ductal infiltrante, debe mostrar un patrón no especializado en más del 50% de su masa, basado en un examen adecuado de las secciones representativas (Rakha, et al., 2017).

1.5- Inmunohistoquímica

Los carcinomas ductales infiltrantes muestran reactividad en la mayoría de los casos a citoqueratinas (7, 8, 18, 19 y AE1 / AE3), antígeno de membrana epitelial (EMA) y E-cadherina. Sin embargo, los marcadores de inmunohistoquímica más específicos para el tejido mamario son lactalbúmina, membrana del glóbulo graso de la leche y proteína líquida de enfermedad quística bruta-15 (GCDFP-15).

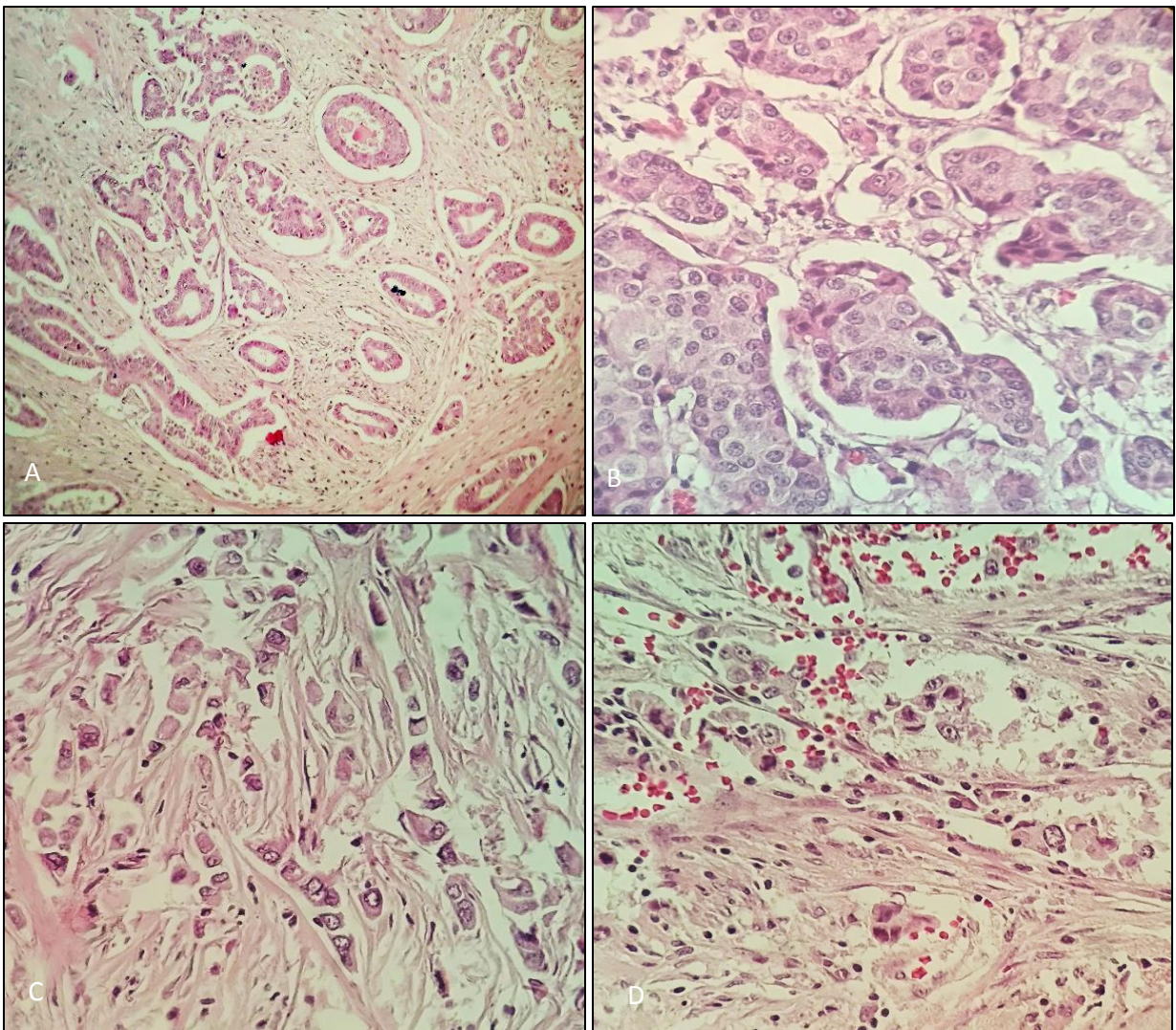


Figura 1.- Patrones histológicos del carcinoma ductal infiltrante, formando túbulos (A), grupos sólidos (B) y cordones (C). La permeación linfovascular es una característica histológica que tiene valor pronóstico (D). Imágenes de carcinoma mamario del Hospital General del Estado de Sonora.

Se considera que el 60% al 80% de estos tumores son positivos para receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP); el 12% al 20% son positivos para HER2 o muestran amplificación del gen HER2; y una pequeña proporción de casos (5% -20%) son negativos para estos tres marcadores de inmunohistoquímica, los cuales se consideran tipo basal. Para este subgrupo se han utilizado marcadores como el receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR y p53 (Basem Hasan, et al., 2014).

El carcinoma mamario además de su clasificación histológica tiene una clasificación con base en la marcación de sus células por una variedad de marcadores de inmunohistoquímica. Los carcinomas mamarios positivos a receptores de estrógenos (RE) o receptores de progesterona (RP) son clasificados como Luminal A en caso de mostrar un índice mitótico menor del 14% y en Luminal B si es mayor del 14%. Los casos con positividad del Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER-2-NEU) se clasifican como Rico en Her, en caso de positividad de alguno de los receptores hormonales (RE o RP) aunado a la positividad de HER-2-NEU se clasifica como Luminal-Her. Estos cuatro subtipos de carcinoma mamario tienen respuesta adecuada a tratamientos actuales, los que muestran positividad a receptores hormonales muestran respuesta adecuada a tratamiento con moduladores selectivos de estrógenos (MSRE), en caso de pacientes postmenopáusicas se prefiere el uso del Tamoxifen de este grupo. Los casos con positividad a HER-2-NEU han tenido gran respuesta a tratamiento con anticuerpos monoclonales, el trastuzumab es el medicamento más representativo de este subgrupo (Indika Liyanage, et al., 2016; Sudeshna Bandyopadhyay, et al., 2013; Dan G. Duda, et al., 2007).

El último subgrupo clasificado como Triple negativo o basal es aquel que exhibe negatividad para todos los marcadores RE, RP y HER-2-NEU (Cong Li, et al., 2011;

Sudeshna Bandyopadhyay, et al., 2013). A pesar de que este subtipo de carcinoma mamario en algunas ocasiones se cura con la cirugía estándar y terapia adyuvante, existe un grupo que muestra quimioresistencia con un curso clínico agresivo, manifestado por recaídas tempranas (Rajendra Bhati, et al., 2008). Por esta razón, se ha dedicado un esfuerzo intenso a la identificación de nuevos objetivos terapéuticos; sin embargo, la heterogeneidad y la biología compleja de este subtipo plantean importantes desafíos para el desarrollo de agentes terapéuticos dirigidos (Mohamed, et al., 2013). Se ha avanzado en la clasificación para subtipificarlo con diferentes perfiles de expresión génica, pero las implicaciones clínicas de está aún no se han dilucidado. Los agentes que se están examinando en los ensayos clínicos incluyen agentes antiangiogénicos, anti-EGFR, y los inhibidores de PARP, así como de PI3K, Src y CDKs (Tang, et al., 2008).

1.6- Método de clasificación

Los casos de cáncer de mama de tipo familiar están asociados con mutaciones en el gen BRCA1, con mayor frecuencia son carcinomas ductales infiltrantes de tipo basal o carcinoma medular, los cuales muestran patrón de crecimiento sólido, índice mitótico superior, márgenes que empujan el tejido conservado, mayor infiltración linfocítica, así como mayor prevalencia de fenotipo triple negativo en comparación con los cánceres esporádicos. Los que se han asociado a mutaciones del gen BRCA2 también son a menudo carcinomas ductales infiltrantes, pero exhiben menor formación de túbulos, una mayor proporción de tumor, su perímetro con un margen de empuje continuo y menor índice mitótico que los cánceres esporádicos (Rakha, et al., 2017).

La clasificación histológica ha sido ampliamente aceptada como un poderoso indicador pronóstico, además de proporcionar una visión general de las características biológicas intrínsecas de los tumores. Los sistemas de clasificación más comunes son el

Scarff-Bloom-Richardson (SBR), que combina el grado nuclear, la formación de túbulos y el índice mitótico; y el método de Black, que hace hincapié en la clasificación nuclear sin evaluación del patrón de crecimiento del tumor. En Europa y Estados Unidos Americanos, la modificación de Elston-Ellis del sistema de clasificación SBR (Sistema de clasificación de Nottingham, NGS) es cada vez más popular, su importancia pronóstica ha sido demostrado en múltiples estudios independientes, y ha sido recomendado por diversos organismos internacionales profesionales (OMS, Comisión Mixta Americana sobre el cáncer [AJCC], la Unión Europea [UE] y UKRCPath). El NGS se ha combinado con estadio ganglionar y tamaño del tumor para formar el índice pronóstico de Nottingham. También existe el índice pronóstico de Kalmar, en que al grado histológico se le da un mayor peso.

Este sistema de calificación se basa en evaluación semicuantitativa de las características morfológicas del tumor, incluyendo la proximidad del tumor a asemejarse a los lobulillos mamarios, la arquitectura o estructura celular (es decir, el grado de diferenciación hacia ductos y lóbulos normales del seno), el grado de pleomorfismo y el número de figuras mitóticas como medida de la proliferación celular.

La metodología de evaluación histológica está basada en la diferenciación glandular / tubular que se define como la formación de túbulos / glándulas. Es una característica histológica que refleja el grado de diferenciación tumoral y su semejanza con el tejido glandular normal de la mama; en el pleomorfismo nuclear, el cual es la medida morfológica de la diferenciación tumoral a nivel citológico, y desde un punto de vista genético, puede considerarse como una medida indirecta de los niveles de aneuploidía, inestabilidad y transcripción (es decir, nucléolo). La evaluación del pleomorfismo nuclear es el elemento más subjetivo del grado histológico, a pesar de que los patólogos difieren notablemente al valorarlo. Debe de evaluarse en zonas de la periferia y/o en la zona menos diferenciada del

tumor. Además se basa en el recuento mitótico que refleja la actividad proliferativa de los tumores, es probablemente el componente con el valor significativamente mayor.

El recuento mitótico se evalúa en secciones con la tinción rutinaria de hematoxilina-eosina (H&E). La evidencia actual no apoya el uso de tinciones de inmunohistoquímica para la evaluación rutinaria. Sin embargo, se hace recomendaciones para no confundir células en mitosis con células en procesos de apoptosis. La puntuación de la mitosis depende del número de mitosis por 10 campos de alta potencia (Emad A. Rakha, et al., 2017).

Como nota global se le asigna un puntaje, si muestra de 3, 4 o 5 puntos se le asigna como grado 1; 6 o 7 puntos grado 2; 8 o 9 puntos grado 3. Las proporciones publicadas para los grados 1, 2 y 3 son aproximadamente 2: 3: 5; por lo que aproximadamente la mitad de todos los carcinomas ductales infiltrantes es esperado sean grado 3. A pesar de eso, es posible encontrar variabilidad en los resultados, de acuerdo a la población y criterios diagnósticos.

Para un adecuado estudio histológico debe de realizarse una buena fijación del tejido, se ha demostrado que tan poco como el retraso de 6 horas puede reducir el número de mitosis visibles en una muestra dada hasta en un 76%. El tiempo desde la adquisición del tejido a la fijación debe ser lo más breve posible. Por lo tanto, el espécimen debe ser enviado inmediatamente, idealmente en estado fresco, al laboratorio de patología. Si esto no es posible, debe colocarse inmediatamente en un fijador después de hacer uno o dos cortes de 90 grados sobre la lesión desde la parte posterior, preservando así la integridad de los márgenes clave, mientras que permite la penetración inmediata del fijador. Si el tumor proviene de un lugar remoto, debe ser cortada a través del tumor al ser removida y enviada al laboratorio inmerso en un volumen suficiente de formalina. Puede colocarse gasas o toallas de papel entre las rodajas tumorales para la penetración adecuada de formalina.

El tiempo de fijación del tejido también se ha convertido en un problema en la preparación de la muestra. Se ha informado de que el tiempo estándar para la fijación de los tejidos es de un mínimo de seis horas para las biopsias con aguja gruesa y hasta 12 o más horas para especímenes de mayor tamaño. La fijación adecuada es importante no sólo para la preservación de las figuras mitóticas, sino también para la evaluación de la invasión vascular y retención de proteínas tales como la RE y RP. Los bloques deben ser seleccionados para dar una buena representación del tumor y, en particular, la periferia.

El procesamiento cuidadoso de tejidos de alta calidad es importante. Las secciones deben cortarse entre 4 y 5 mm. Si las secciones son cortes demasiados gruesos, detalles nucleares se oscurecen (Rakha, et al., 2017).

1.7- Pronóstico

El pronóstico del carcinoma ductal infiltrante es similar o ligeramente peor en comparación con otros tipos de carcinomas mamarios, con el 84% y 73% de supervivencia a los 5 y 10 años, respectivamente. El pronóstico está influenciado profundamente por las clásicas variables pronósticas del grado, tamaño del tumor, estado de los ganglios linfáticos y por los predictores de la respuesta terapéutica tales como ER, RP y HER-2-NEU (Foekens, et al., 2001).

1.8.- Angiogénesis tumoral

Es ampliamente aceptado que la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos) es un aspecto esencial en el crecimiento y difusión del tumor. Los inhibidores de la angiogénesis, agentes diseñados para dirigir ese proceso, están en desarrollo para muchos tumores, incluyendo el cáncer de mama. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios clínicos se ha centrado en agentes como el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), conocido como un potente mediador de la angiogénesis (Saharinen, et al., 2011). Sin

embargo, muchas proteínas están implicadas en la regulación normal y patológica de la formación de vasos, reparación, crecimiento y sus objetivos terapéuticos en el cáncer (Findeisenl, et al., 2009).

El tratamiento que ha mostrado mejor tasa de supervivencia es el Bevacizumab, el cual es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa directamente contra el VEGF, con tasas de respuesta del 10% por sí mismo. Entre los estudios que se han realizado se reporta una tasa de supervivencia mayor en conjunto con la quimioterapia, en comparación con la quimioterapia sola. Aun si datos concluyentes debido a que cada uno de estos estudios se encuentran en Etapa III (Bagri, et al., 2010; Martínez, et al., 2006).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), también conocido como factor de permeabilidad vascular, es una glicoproteína que estimula la proliferación endotelial in vitro, la angiogénesis in vivo, y aumenta la capacidad vascular. El aumento del VEGF se ha demostrado en varios procesos angiogénicos, tanto fisiológicos como angiogénesis tumoral. Hay sobreexpresión de ARNm y proteína de VEGF en muchos tumores malignos humanos, incluidos los carcinomas. La producción de VEGF parece ser mayormente por las propias células tumorales, aunque las células T15 y los macrófagos dentro de los tumores también pueden producir VEGF (Lee, et al., 1998).

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño del estudio

Tipo de estudio: Descriptivo.

Método de observación: Transversal.

Temporalidad: Retrospectivo.

Modelo de Intervención: Diseño no probabilístico de un solo grupo.

Enmascaramiento: Doble ciego.

Tipo de análisis: Analítico descriptivo.

Población y periodo de estudio

Se trabajó con pacientes del sexo femenino con diagnóstico de patología mamaria benigna y maligna del Hospital General del Estado de Sonora, ubicado en la ciudad de Hermosillo, Sonora en el periodo que comprende entre el 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016.

Criterios de muestreo y elección del tamaño de la muestra

Para la selección de la muestra se realizó un muestreo por conveniencia, conocido en estadística como muestreo no probabilístico. Para ello, se seleccionaron todos los casos de pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo determinado que comprendía los años 2014, 2015 y 2016.

2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante en casos estudiados en el Hospital General del Estado de Sonora en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016.

- Pacientes que cuenten con estudio de inmunohistoquímica con sub- clasificación molecular del carcinoma ductal infiltrante.
- Casos con cantidad adecuada de tejido para realizar estudio de inmunohistoquímica con el marcador VEGF.
- Casos que cuenten con bloques de parafina para realizar estudio de inmunohistoquímica con el marcador VEGF.

2.2 Criterios de exclusión

- Casos que no cumplan los criterios para el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante.
- Casos que no cuenten con estudio de inmunohistoquímica completo para su sub- clasificación molecular.
- Casos diagnosticados como carcinoma ductal con componente mayor del 50% de carcinoma in situ.
- Casos con diagnóstico por biopsia por aspiración con aguja gruesa (BAG).
- Material de revisión procedente de otras instituciones de salud.
- Casos que presenten tejido insuficiente o mal conservado en el bloque de parafina.

2.3 Criterios de eliminación

- Casos en los que no sea posible valorar por ambos patólogos el marcador VEGF.
- Casos en los que el tejido sea escaso para realizar el marcador VEGF.
- Casos en los que al valorar el marcador VEGF no muestren tumor.

Categorización de variables estadísticas

Para el análisis de información se evaluaron seis variables, donde la variable dependiente fue la presencia o ausencia del receptor VEGF mediante la detección por inmunohistoquímica.

Variables dependientes

- VEGF: Es un receptor que se expresa en las células endoteliales, que le da la capacidad a las mismas de formar nuevos vasos sanguíneos.

Variables independientes

- Edad: tiempo que ha vivido la persona, contando desde su nacimiento, a la cual mediante estudio histopatológico se le ha diagnosticado carcinoma ductal infiltrante.
- Clasificación SBR: clasificación del carcinoma mamario basada en tres características, la formación de estructuras tubulares, el grado nuclear y la cantidad de células tumorales en mitosis.
- Cirugía realizada: método quirúrgico para el tratamiento del carcinoma mamario.
- Borde quirúrgico: se valora de acuerdo a la presencia o no de células tumorales en el borde quirúrgico entintado.
- Post tratamiento: pacientes con tratamiento previo al evento quirúrgico, a base de quimioterapia o radioterapia.
- Ganglios linfáticos regionales: presencia o ausencia de tumor en ganglios linfáticos axilares.
- Localización del carcinoma mamario: lado específico de la mama que presenta el tumor.
- Subclasificación molecular: está basada en la marcación o ausencia de anticuerpos de inmunohistoquímica, el RP, RE, HER-2-NEU y Ki-67.

Descripción metodológica del estudio

El presente estudio es de tipo retrospectivo y se realizó en el Hospital General del Estado de Sonora Dr. Ernesto Ramos Bours. En un primer tiempo y después de la aprobación del

protocolo de investigación, se seleccionó la muestra según los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente, se recuperaron los bloques de parafina almacenados en bolsas y ordenados por año en cajas del departamento de inmunohistoquímica, los cuales se ordenaron para realizar el marcador VEGF por año de diagnóstico; se compraron dos frascos del marcador VEGF (anticuerpo de Conejo) de 0.1 ml concentrado, con dilución 1:10 a 1:50 producido por el laboratorio Bio SB ubicado en Santa Barbara, California, U.S.A. y se transportó a esta ciudad. El estudio de inmunohistoquímica se llevó a cabo en secciones de 3- μ m en tejido fijado en formalina, los tejidos fueron embebidos en parafina y desparafinados con xileno y luego hidratados en una serie de etanol. La recuperación del antígeno se realizó sumergiendo las secciones en solución buffer citrato (pH 6,0) durante 3 minutos en cocción a presión, y la actividad de la peroxidasa endógena se bloqueó utilizando peróxido de hidrógeno al 10% en 5 baños, cada uno de 5 minutos. Después del lavado con solución buffer fosfato (pH 7,4), los cortes se incubaron con anticuerpo primario VEGF (policlonal, diluido 1:50). Todos los cortes fueron posteriormente expuestos a complejo biotina-avidina, reactivo de peroxidasa de rábano picante (Kit LSAB, DakoCytomation) y tetrahidrocloruro de diaminobencidina (DAB.). Finalmente, los cortes se contrastaron con hematoxilina de Harris. Secciones histológicas de placenta se utilizaron como control positivo. Los casos se valoraron por dos patólogos sin el conocimiento del subtipo molecular de carcinoma mamario del que se trataba.

Análisis de datos

Las variables cuantitativas y cualitativas fueron depositadas en una hoja de Excel para posteriormente ser depositadas en la hoja de recolección de datos del programa IBM SPSS V24. Posteriormente, se construyeron tablas de frecuencias y se realizó un análisis de estadística descriptiva y de proporciones dependiendo de la naturaleza de las variables. La

diferencia entre proporción y dependencia de las variables nominales se valoró por medio de la prueba Chi cuadrada. Además, se realizó una prueba de concordancia índice de Kappa. Todos los análisis se realizaron en SPSS V.24 con una $p=0.05$.

Recursos empleados

Recursos humanos, físicos y financieros

El recurso humano que llevo a cabo el proyecto fue por el Médico Residente de tercer año de la Especialidad de Anatomía Patológica, Dr. Olivas Román Luis Roberto, bajo la dirección del Dr. Minor Cordero Bautista, M. en C. Nohelia G. Pacheco y el Dr. Minor Cordero Bautista y Q.B. Omar Ríos Méndez en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General del Estado de Sonora.

Recursos físicos

- Expediente electrónico ASSIST.
- Bloques de parafina del material de laboratorio.
- Insumos habituales, propios del departamento de patología.

Recursos financieros

- Los recursos serán cubiertos por el médico residente investigador y se utilizó en la compra del marcador de inmunohistoquímica VEGF, cuyo valor asciende los \$422 dls = \$7800 M.N.

Aspectos éticos de la investigación

El presente trabajo se realizó con fines médicos descriptivos, siempre cuidando la identidad de los pacientes cuya muestra fue considerada para la elaboración de esta investigación. Durante el análisis de datos no se hizo referencia de la identidad de ninguno de los pacientes implicados. Además, se tomó en cuenta el cuidado de los aspectos éticos que demanda la investigación médica con seres humanos y se encuentran presentes en la declaración de

Helsinki y la Ley General de Salud en materia de Investigación. Dada la naturaleza de la investigación, no se requirió de consentimiento informado firmado por parte de los pacientes.

RESULTADOS

Se reportaron 9,206 casos, de los cuales 995 casos corresponden a patología mamaria. En total se realizaron estudios histopatológicos a 707 pacientes, esto debido a que nuestro hospital es un centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de patología mamaria, por lo que existen pacientes con más de un estudio. Los casos clasificados como neoplasias benignas fueron 278 (39%) que corresponden a tumores benignos, tejido mamario normal y cambios inflamatorios o benignos no tumorales de la mama. El tumor benigno más frecuente con 154 casos fue el Fibroadenoma, que corresponde al 22%, seguido del adenoma tubular con dos casos (0.3%) en pacientes menores de 33 años y dos lipomas (0.3 %) en pacientes mayores de 40 años. Otros diagnósticos a nivel de piel de mama fueron melanosis, hemangioma capilar, hidradenoma papilífero, nevo intraepidérmico, quiste epidérmico y quiste simple seroso, cada uno de ellos con un caso reportado.

Como patología benigna no tumoral más frecuente se encontró a la enfermedad fibroquística con 71 casos diagnosticados (10%), seguida de papilomatosis intraductal con 15 casos (2%), 5 casos de ectasia ductal (0.7%); así como cambios inflamatorios en 13 casos (1.8%) uno de los cuales corresponde a una mastitis granulomatosa. Además 10 casos (1.5%) eran tejido mamario normal.

Los casos de neoplasias malignas fueron 418 (60%), el tumor maligno más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante con 367 casos, que corresponde al 88%, esto hablando sobre la presentación pura o mixta. Tuvo asociado carcinoma ductal in situ (con mayor frecuencia de alto grado) en el 13% de los casos. Sólo en dos casos (0.5%) se asoció con otro tipo de carcinoma invasivo como el tipo lobular y papilar.

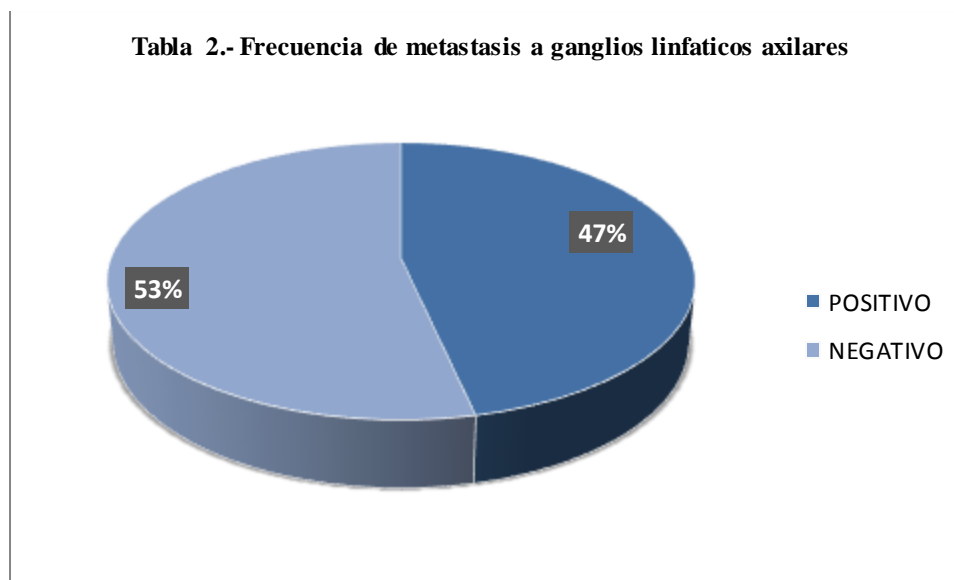
El resto de neoplasias malignas solo represento el 8% de los casos, entre los cuales se encuentra el carcinoma tipo medular con ocho casos, papilar con siete casos, mucinoso con

seis casos, lobular con cinco casos, micropapilar dos casos y epidermoide con uno caso. También se reportó un tumor filoides y un linfoma no Hodgkin; tres casos sólo fueron concluyentes a tumor maligno.

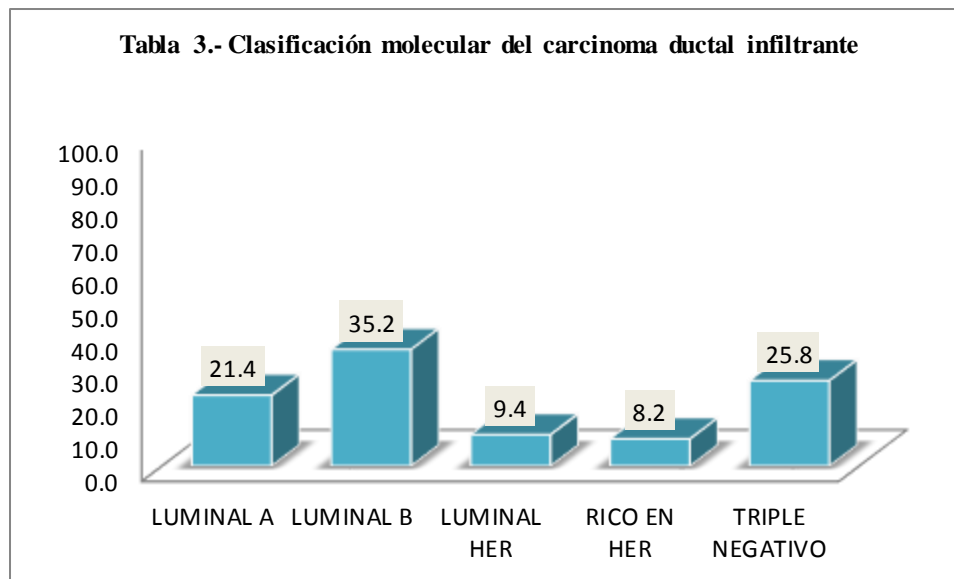
El carcinoma in situ puro en pacientes no tratadas previamente con quimioterapia o radioterapia fue de predominio ductal con 16 casos (4%) de los cuales la totalidad es de alto grado; solo un caso de carcinoma lobular in situ fue reportado.

El resto se trató de ocho casos (1%) diagnosticados como sin tumor residual debido a que tenían historia clínica de tratamiento previo a evento quirúrgico con quimioterapia con o sin radioterapia; dos casos como material insuficiente para el diagnóstico (0.2%) y un ganglio linfático intramamario reportado como normal.

El rango de edad oscilo de 18 a 93 años, con edad media al momento del diagnóstico de 49 años; se observó un ligero predominio de afectación del carcinoma ductal infiltrante en la mama izquierda 1.09-1 en comparación con la mama derecha. El estado ganglionar fue positivo en 74 casos y negativo en 84 casos (Tabla 2).



Posteriormente se eligieron basados en los criterios de inclusión y exclusión 159 casos de carcinoma ductal infiltrante para realizar el anticuerpo VEGF; de los cuales 56 (35.2%) corresponden al subtipo Luminal B, 41 (25.8%) casos al subtipo Triple negativo, 34 (21.4%) casos al subtipo Luminal A, 15 (9.4%) casos al subtipo Luminal-Her, y 13 (8.2%) casos al subtipo rico en Her (Tabla 3).



Todos los casos fueron revisados por dos patólogos quirúrgicos (patólogo uno y patólogo dos) por separado, sin conocer el subtipo molecular de carcinoma ductal infiltrante del que se trataba (Figura 2).

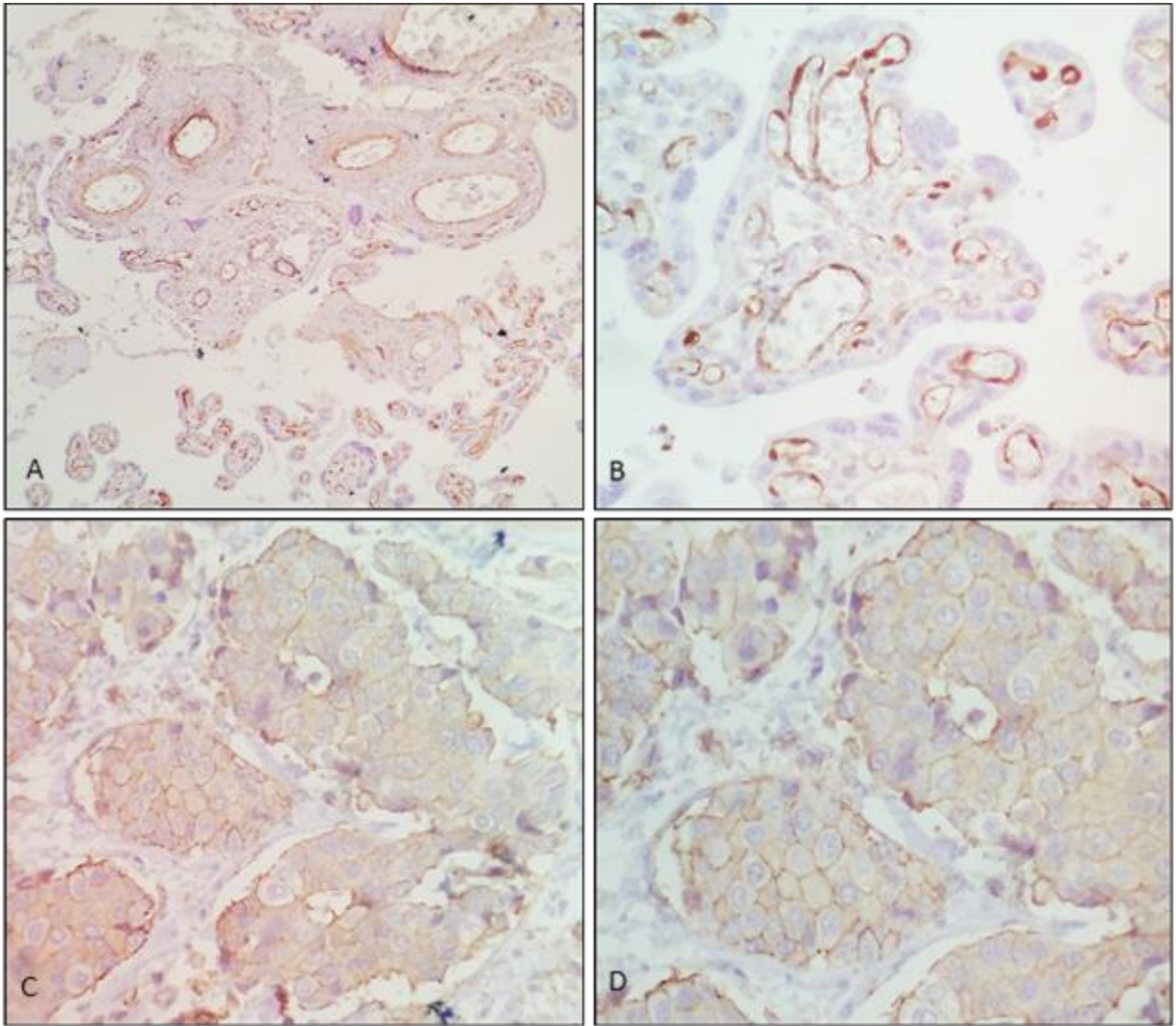


Figura 2.- Se utilizó como testigo tejido de placenta humana, observando la tinción de membrana en las células endoteliales de las vellosidades coriales (A). Acercamiento de las vellosidades coriales (B). Imagen de inmunohistoquímica de tinción alta de VEGF en la membrana de células tumorales dispuestas en grupos. Acercamiento de grupos tumorales positivos a VEGF (D). Imágenes de casos del Hospital General del Estado de Sonora.

Se realizó el índice kappa para valorar el nivel de concordancia entre los observadores (patólogo uno y dos); encontrándose para la variable de porcentaje un nivel catalogado como bajo (0.356), mientras que la variable de intensidad mostro un nivel de concordancia bueno con un puntaje de 0.634 (tabla 4).

Tabla 4.- Índice de Kappa para concordancia interobservador (patólogo uno y dos).

MEDIDAS SIMÉTRICAS.				
	Valor	Error típ. Asint.	T aproximada	Sig. aproximada
Medida de acuerdo Kappa	.634	.071	8.064	.000
N de casos válidos	159			

El anticuerpo VEGF fue valorado de acuerdo a su intensidad como tinción baja en caso de ser negativo o con tinción débil (1+), y como tinción alta si presentaba tinción citoplasmática o de membrana moderada (2+) o intensa (3+), (Felipe Paiva Fonseca, et al., 2015; Wataru Tokuyama, et al., 2009). Además se valoró el porcentaje de tinción como tipo 1 si el 0-10% de las células presentaban tinción alta, tipo 2 en el 11-50% y tipo 3 si más del 50% presentaron tinción alta. Se encontraron 44 casos con marcación alta al marcador VEGF (27.6%); el subtipo molecular con mayor prevalencia de tinción alta del marcador VEGF fue el Luminal B con 16 casos que representa el 10.1%, mientras que el subtipo Luminal A ocupó el segundo lugar con 11 casos (6.9%), seguido del triple negativo con 10 casos (6.3%), Luminal-Her con cinco casos (3.1%) y por último lugar el subtipo rico en Her con dos casos (1.3%) (Tabla 5). Sin embargo, en proporción el subtipo que presentó mayor tasa de positividad alta es el Luminal-Her con 33%, seguido del Luminal A con 32%, Luminal B con 23%, Triple negativo 24% y el Rico en Her con 15% (Figura 3).

En búsqueda de que exista una relación de la intensidad de la marcación de VEGF con el resto de las variables estudiadas se realizó estudio de Chi cuadrada de Pearson (χ^2) para cada uno de ellas. El valor encontrado de χ^2 en el estudio de la intensidad de marcación y el subtipo molecular de carcinoma ductal infiltrante fue de 0.766, el cual excede el valor alfa (0.05) por lo que no se puede rechazar la hipótesis nula.

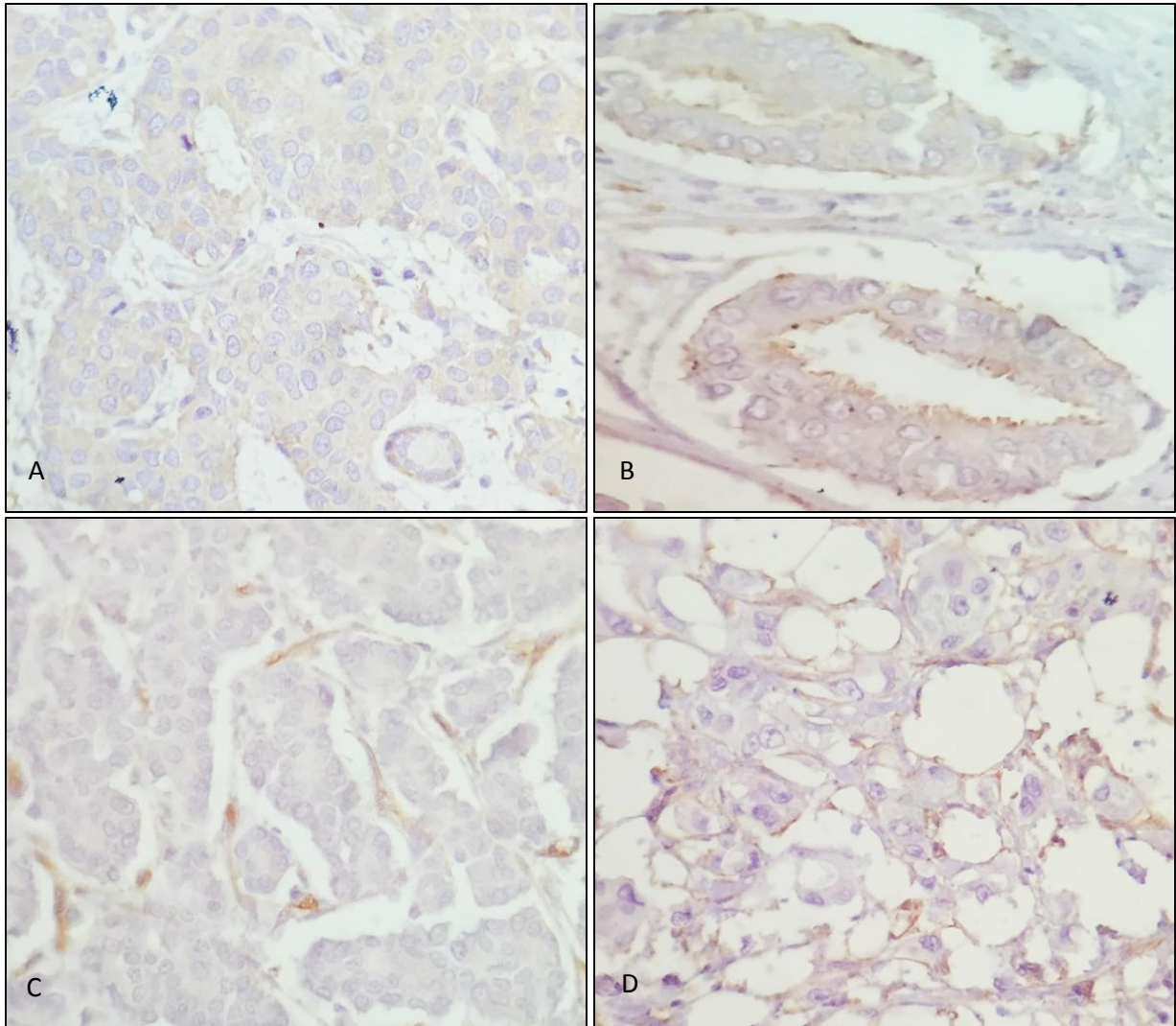


Figura 3.- Células tumorales con tinción moderada de VEGF catalogado como tinción alta, dispuestas en grupos (A) y en glándulas (B). Células tumorales negativas a VEGF (C y D); los vasos sanguíneos son positivos a VEGF. Imágenes de casos del Hospital General del Estado de Sonora.

Tabla 5.- Prevalencia de tinción alta en subtipos de carcinoma mamario.

TABLA DE CONTINGENCIA							
		SUBTIPO MOLECULAR					TOTAL
		LUMUNAL A	LUMINAL B	LUMINAL HER	RICO EN HER	TRIPLE NEGATIVO	
INTENSIDAD	TINCIÓN BAJA	23 14.5%	40 25.2%	10 6.3%	11 6.9%	31 19.5%	115 72.3%
	TINCIÓN ALTA	11 6.9%	16 10.1%	5 3.1%	2 1.3%	10 6.3%	44 27.7%
TOTAL	% DEL TOTAL	34 21.4%	56 35.2%	15 9.4%	13 8.2%	41 25.8%	159 100.0%

Con respecto a la relación de la intensidad de marcación y el estado de los ganglios linfáticos axilares, no se observaron resultados significativos, con un valor de χ^2 de 0.608 para el patólogo uno, y 0.057 para patólogo dos. Se encontró que no existe diferencia entre los casos con positividad o negatividad de los ganglios linfáticos axilares, ya que 74 casos fueron positivos y 73 casos negativos. Solo el 11% (patólogo uno) y 8% (patólogo dos) de los casos estudiados mostraron tinción alta del marcador VEGF con la presencia de ganglios linfáticos axilares positivos a carcinoma ductal infiltrante.

La relación de la intensidad de marcación y el grado histológico no mostró tampoco resultado significativos, con un valor de χ^2 de 0.659 para el patólogo uno y de 0.798 para el patólogo dos. Se encontró tinción alta del marcador VEGF en 28 casos (17%) del patólogo uno, y 23 casos (14%) del patólogo dos, el grado histológico con mayor prevalencia de

tinción alta correspondió al tipo bien diferenciado con 16 casos para el patólogo uno y 11 para el patólogo dos.

Además se hizo un análisis estadístico para saber si existe relación de la intensidad del marcador VEGF con la actividad mitótica, el estado de los bordes quirúrgicos, la permeación linfovascular y el tratamiento previo, sin obtener datos estadísticamente significativos, por lo que no se puede rechazar la hipótesis nula (tabla 6).

Tabla 6.- Valor de P (0.05) en las variables estudiadas.

VARIABLES	VALOR DE P (.05)	
	PATOLOGO UNO	PATOLOGO DOS
INTENSIDAD VEGF Y TRATAMIENTO	.474	.319
INTENSIDAD VEGF Y SUBTIPO MOLECULAR	.766	.669
INTENSIDAD VEGF Y GRADO HISTOLÓGICO	.659	.798
INTENSIDAD VEGF Y ESTADO GANGLIONAR	.608	.057
INTENSIDAD VEGF E ÍNDICE MITÓTICO	.830	.180

Como hallazgos adicionales se observó que las células tumorales localizadas en la luz de los grupos de carcinoma in situ de alto grado, la hiperplasia intraductal de tipo usual, los lobulillos y conductos mamarios normales mostraron tinción alta en la membrana de sus células (Figura 4).

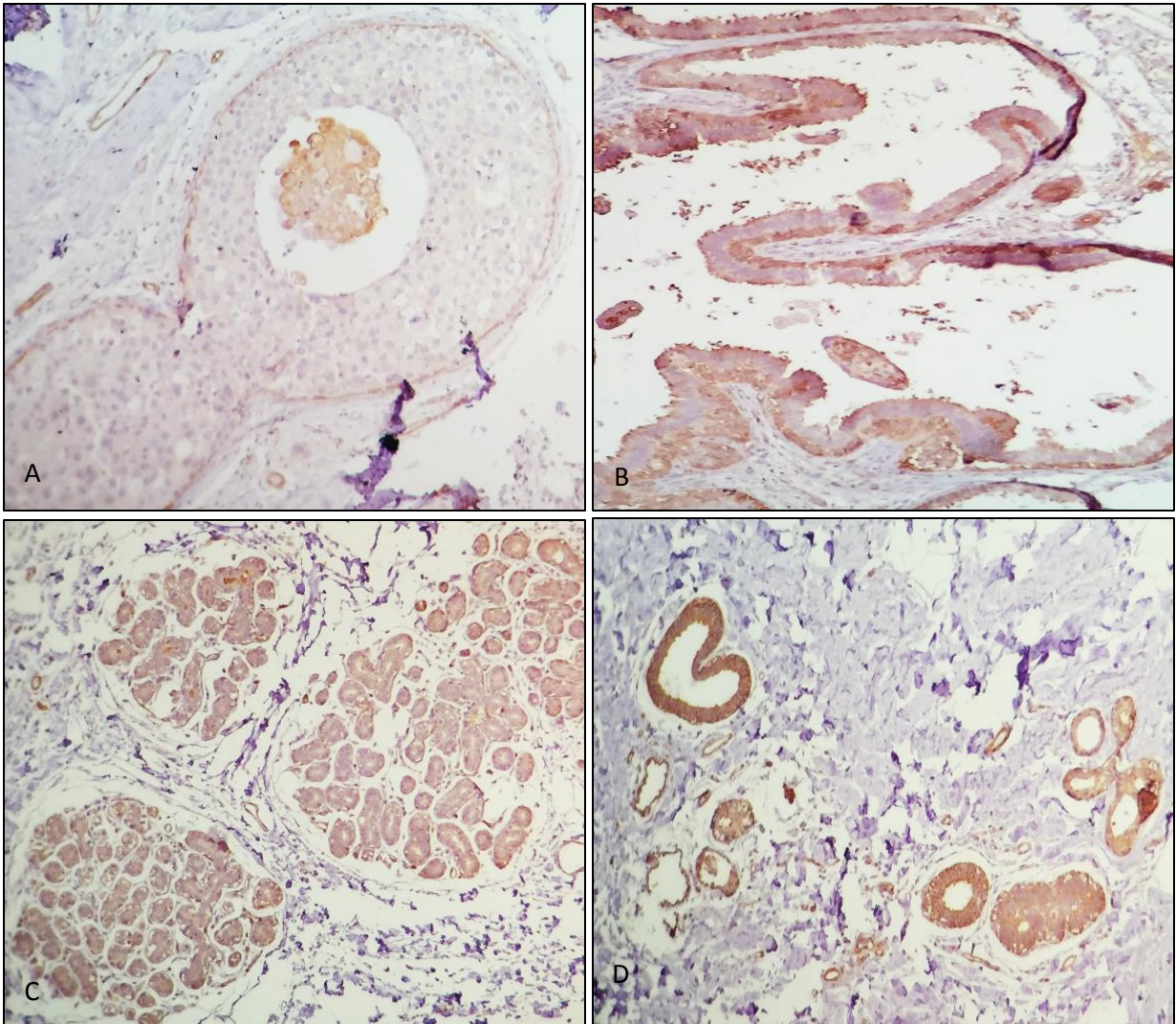


Figura 4.- Grupos de células tumorales de carcinoma ductal in situ de alto grado; hiperplasia ductal de tipo usual (B), Lobulillos mamarios normales (c) y conductos galactóforos mamarios normales (D), con tinción al marcador VEGF. Imágenes de casos del Hospital General del Estado de Sonora.

DISCUSIÓN

En comparación con estudios previos, se encontró que en el HGES el carcinoma ductal infiltrante corresponde al 88% de los casos reportados en nuestra población, a diferencia del 75% que se ha reportado en trabajos como el de Sudeshna, et al., (2013) el cual fue realizado en el departamento de Patología de la universidad de Wayne State, en Detroit, Estados Unidos Americanos (USA), en pacientes de ese país. Esto es probable relación con los criterios actuales para el diagnóstico de este tipo de carcinoma mamario y tan variables imágenes macroscópicas y microscópicas que pueden observarse. El subtipo molecular más frecuente de carcinoma mamario fue el Luminal B con el 35.2% de los casos, seguido del Triple negativo con el 25.8%, Luminal A con el 21.4%, Luminal-Her con el 9.4%, rico en Her con el 8.2%, a diferencia de otras publicaciones como los hallazgos encontrados en el trabajo de Santos (2016), en el que se revisaron 312 casos de carcinoma mamario de pacientes australianas diagnosticadas en el año 2013; diagnósticos basados en los marcadores inmunohistoquímicos RE, RP, Her-2-neu, Ki-67, CK 5/6, CK-14 y EGFR; en el cual fue más frecuente el subtipo Luminal A con 45% de los casos, seguido de Luminal B con el 32%, triple negativo con el 11%, rico en Her con el 7% y Luminal-HER2 con el 6%.

Sin embargo en otros trabajos como el publicado por Basem Hasan, et al. (2014) en el cual se hizo un estudio retrospectivo de las características histopatológicas de 123 mujeres con diagnóstico de carcinoma mamario en pacientes de Egipto; en el que se reportan hallazgos similares a los encontrados en nuestro hospital, debido a que el subtipo triple negativo es el segundo en frecuencia con el 32% de los casos, apenas por debajo del Luminal A. El subtipo con menor frecuencia al igual que nuestro trabajo fue el rico en Her con el 13% de los casos. Con estos hallazgos se demuestra que no existe mucha variabilidad en los

subtipos de carcinoma mamario del HGES con los estudios que se han reportado de manera internacional.

A pesar de que el método para valorar la tinción del marcador VEGF en el carcinoma mamario no está bien esclarecido, existen trabajos como el realizado por Miyoshi, et al., (2014) en el departamento de patología en la universidad de Kyushu en Fukuoka, Japón, en el cual analiza la tinción de este marcador en rhabdomiosarcomas proponiendo su interpretación como: 0, negativo; 1+, tinción débil; 2+, tinción moderada; 3+, tinción fuerte. Así como el porcentaje de células positivas en esporádicas (1-10%); focal (10-50%) y difuso (mayor del 50%). Además existe una clasificación más sencilla utilizada por el Kim, et al., (2017) quien realiza su estudio en el departamento de patología de la universidad de Ulsan, en la Republica de Korea, en el cual propone solo dos grupos, alto grado cuando se observe positividad moderada a alta en al menos 33% de las células tumorales, y en tinción baja cuando se observe tinción menor del 33%.

En nuestro trabajo se valoró la tinción de VEGF en la intensidad y el porcentaje de células tumorales que tiñeron para este marcador. Posteriormente se clasificaron en alto y bajo grado. Debido a la buena concordancia que encontramos (índice de Kappa de 0.634) entre los dos patólogos para la valoración de la intensidad del marcador VEGF recomendamos esta clasificación para la valoración de la inmunotinción de VEGF, y consideramos menos reproducible la valoración de VEGF con base al porcentaje de células tumorales, debido a la mala concordancia que obtuvimos en dicha clasificación (índice de Kappa de 0.356). No existen trabajos publicados en el que se analice el mejor método para valorar la inmunotinción de VEGF en el carcinoma mamario.

Con respecto a la prevalencia de la tinción de carcinoma ductal infiltrante; Lee, et al., (1998) describen el análisis de 42 casos de carcinoma invasivo entre los que se encuentran

carcinomas ductales, lobulares, papilares y mucinosos. En este estudio demuestra que la inmunotinción de VEGF para valorar la cantidad de vasos sanguíneos y estudio de micro RNA, que el carcinoma ductal es el que presenta mayor frecuencia en comparación con el resto de tipos de carcinoma mamario. Además se encuentra una relación entre la cantidad de vasos sanguíneos y la metástasis a ganglios linfáticos axilares como en otros trabajos (Anthony J. Guidi, et al., 2000; Natascia Marino, et al., 2013). Por este motivo en nuestro trabajo se decide solo incluir casos diagnosticados como carcinoma ductal infiltrante. En el estudio publicado por Foekens (2001) en el que se estudian 845 casos de carcinoma mamario primario en pacientes de Holanda y su relación con la respuesta o no a tratamiento con quimioterapia y la supervivencia de dichas pacientes. Se encontró que los carcinomas mamarios negativos a receptores de estrógenos presentaron niveles más altos de VEGF a nivel sanguíneo, en comparación con los que mostraban positividad a receptores hormonales. Sin embargo, en nuestro trabajo se decide analizar la prevalencia del marcador de inmunohistoquímica VEGF en cada subgrupo molecular, encontrando que el subtipo Luminal B con 16 casos (10.1%) es el de mayor prevalencia, mientras que el subtipo Luminal A ocupó el segundo lugar con 11 casos (6.9%), seguido del triple negativo con 10 casos (6.3%), Luminal-Her con 5 casos (3.1%) y por último lugar el subtipo rico en Her con 2 casos (1.3%). Dichos hallazgos contrastan con el trabajo de Foekens (2001) ya que en nuestra población se encontró una mayor prevalencia de carcinomas ductales infiltrantes subtipos Luminal A o B positivos a VEGF en comparación con los carcinomas mamarios que son negativos a receptores hormonales. Cabe mencionar que en nuestro trabajo se incluyeron solamente carcinomas ductal infiltrantes y en el trabajo del Foekens (2001) no fue un criterio de inclusión.

Se ha demostrado la relación que existe entre la presencia de VEGF a nivel sanguíneo o en tejido, lo cual se ha estudiado detectando RNA; así como la cantidad de vasos sanguíneos intratumorales que existen demostrados con marcadores de inmunohistoquímica como el CD-31 y el factor de Von Willebrand, con la presencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares y con aumento del tiempo libre de enfermedad tras el tratamiento (Cong Li, et al., 2011). Por otro lado Ghosh, et al. (2008) refieren en su trabajo realizado en 642 casos de carcinoma mamario primario en el departamento de patología de la universidad de Yale, en New Haven, USA, en pacientes de este país, que la presencia del marcador VEGF en las células endoteliales y células tumorales es un factor independiente que se ha relacionado con la supervivencia ($P = .0020$). En otro trabajo de Weidner, et al., (1992) se describen la cantidad de vasos sanguíneos tumorales en 165 casos de carcinoma mamario como factor pronóstico que se relaciona con la metástasis a ganglios linfáticos axilares y el periodo libre de enfermedad. Describe que casi todos los pacientes con más de 100 vasos sanguíneos en un campo de 200x mostraron recidiva tumoral a los 33 meses de seguimiento, a diferencia de solo el 5% de los pacientes que mostraron recidiva en este periodo con 33 vasos sanguíneos en un campo 200x. En nuestro estudio con una muestra similar a la de Weidner, et al., (1992), de 159 casos no se encontró relación estadísticamente significativa de la inmunotinción de VEGF con la presencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares, el subtipo molecular, el grado histológico, el índice mitótico y el tratamiento previo.

Se encontraron 44 casos con marcación alta al marcador VEGF (27.6%); el subtipo molecular con mayor prevalencia de tinción alta del marcador VEGF fue el Luminal B con 16 casos que representa el 10.1%, mientras que el subtipo Luminal A ocupó el segundo lugar con 11 casos (6.9%), seguido del triple negativo con 10 casos (6.3%), Luminal-Her con cinco casos (3.1%) y por último el subtipo rico en Her con dos casos (1.3%). No existen trabajos

publicados de la tinción del marcador VEGF a nivel celular por lo que se considera este trabajo como el primero en el que se evalúa dicha característica, abriendo la posibilidad de probable buena respuesta al tratamiento con Bevacizumab.

CONCLUSIONES

El carcinoma ductal infiltrante es el tipo de carcinoma mamario más frecuente en la población del HGES representando el 88% de las neoplasias malignas. El subtipo molecular Luminal B, fue el más frecuente representando el 35.2%, mientras que el subtipo Luminal A ocupó el segundo lugar con 6.9%, seguido del triple negativo con 6.3%, Luminal-Her 3.1% y por último lugar el subtipo rico en Her con 1.3%. El método para la valoración del marcador VEGF fue clasificándolo como tinción baja (0 y 1+) y tinción alta (2+ y 3+) basados en la intensidad de marcación; dicho método mostró concordancia interobservador buena (Kappa de 0.634).

Se encontraron 44 casos con marcación alta de VEGF (27.6%); el subtipo molecular con mayor prevalencia de tinción alta del marcador VEGF fue el Luminal B con 10.1% de los casos, seguido del subtipo Luminal A con 6.9%, triple negativo con 6.3%, Luminal-Her con 3.1% y por último el subtipo rico en Her con 1.3%.

No se demostró relación entre la intensidad de marcación del VEGF con la cantidad de mitosis tumoral, subtipo molecular, tratamiento con quimioterapia previa, presencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales y el grado histológico valorado por el puntaje del Scarf-Bloom-Richarson (SBR).

LITERATURA CITADA

- 1.- Ali Mohamed, Kenneth Krajewski, Burcu Cakar, y Cynthia X. Ma. 2013. Targeted therapy for breast cancer. *The American Journal of Pathology*, Vol. 183, No. 4. 1096-1112.
- 2.- Andrew H. S. Lee, Edwin A. Dublin, Lynda G. Bobrow And Richard Poulson. 1998. Invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast show distinct patterns of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis. *Journal of pathology*. 185: 394–401.
- 3.- Anil Bagri, Hosein Kouros-Mehr, Kevin G. Leong. 2010. Use of anti-VEGF adjuvant therapy in cancer: challenges and rationale. *Trends in Molecular Medicine* Vol.16 No.3.
- 4.- Anthony J. Guidi, Donald A. Berry, Gloria Broadwater, Marjorie, Perloff, Larry Norton. 2000. Association of angiogenesis in lymph node metastases with outcome of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 92, No. 6. 486-492.
- 5.- Basem Hasan Elesawy, Amal Abd El hafez, Abd El-aty Shawky. 2014. Immunohistochemistry-based subtyping of breast carcinoma in Egyptian women: A clinicopathologic study on 125 patients. *Annals of Diagnostic Pathology*. 18: 21–26.
- 6.- Cong Li, Rui Li, Hongtao Song, Dong Wang. 2011. Significance of AEG-1 Expression in Correlation With VEGF, Microvessel Density and Clinicopathological Characteristics in Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Surgical Oncology*;103:184–192.

- 7.- Dan G. Duda, Tracy T. Batchelor, Christopher G. Willett. 2007. VEGF-targeted cancer therapy strategies: current progress, hurdles and future prospects. *TRENDS in Molecular Medicine* Vol.13 No.6. 223-230.
- 8.- Emad A. Rakha y Ian Ellis. 2017. Breast Pathology. Págs. 491-507 en *Invasive Ductal Carcinoma of No Special Type and Histologic Grade*, 2da edición, Editorial Elsevier, Philadelphia.
- 9.- Felipe Paiva Fonseca, Marcos Paulo Montanhana Basso. 2015. Vascular endothelial growth factor immunoexpression is increased in malignant salivary gland tumors. *Annals of Diagnostic Pathology* 19. 169–174.
- 10.- Indika Liyanage, Leonardo D. Santos y Jim Yong. 2016. A retrospective study to classify breast carcinomas according to molecular classification and to correlate the er, pr, her2 results with the nottingham grade and the axillary lymph node status and to compare the nottingham grade with axillary lymph node status in breast carcinomas. *Pathology*: 48(S1).
- 11.- Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit. 2014. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 136, E359–E386.
- 12.- John A. Foekens, Harry A. Peters, Nicolai Grebenchtchikov. 2001. High tumor levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to systemic therapy in advanced breast cancer. *Cancer research*. 61, 5407–5414.

- 13.- Jose Dario Martinez-Ezquerro y Luis A. Herrera. 2006. Angiogénesis: VEGF/VEGFRS como blancos terapéuticos en el tratamiento contra el cáncer. *Revista investiga. Cancerología* 1: 83-96.
- 14.- Kina Miyoshi, Kenichi Kohashi, Fumiyoshi Fushimi. 2014. Close correlation between CXCR4 and VEGF expression and frequent CXCR7 expression in rhabdomyosarcoma. *Human Pathology*. 45, 1900–1909.
- 15.- Lindsey A. Torre, Freddie Bray, Rebecca L. Siegel. 2015. Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 65:87–108.
- 16.- Myong Kim, Mooyoung Sohn, Myungsun Shim. 2017. Prognostic value of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 2, platelet-derived growth factor- β (PDGF- β), and PDGF- β receptor expression in papillary renal cell carcinoma. *Human Pathology*. 61, 78–89.
- 17.- Natascia Marino, Stephan Woditschka y Patricia S. Steeg. 2013. Breast cancer metastasis issues for the personalization of It's prevention and treatment. *The American Journal of Pathology*, Vol. 183, No. 4: 1084-1095.
- 18.- Noel Weidner,* Judah Folkman, Franco Pozza. 1992. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *Vol. 84, No. 24*. 1875-1887.
- 18.- Ping Tang, PhDa, Jianmin Wang, Patria Bourne. 2008. Molecular classifications of breast carcinoma with similar terminology and different definitions: are they the same?. *Human Pathology*. 39: 506–513.

- 19.- Pipsa Saharinen, Lauri Eklund, Kristina Pulkki. 2011. VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis. *Trends in Molecular Medicine*, July 2011, Vol. 17, No. 7. 347-362.
- 20.- Rajendra Bhati, Cam Patterson, Chad A. Livasy, Cheng Fan. 2008. Molecular characterization of human breast tumor vascular cells. *The American Journal of Pathology*, Vol. 172, No. 5. 1382-1390.
- 21.- Rakha, Emad A.; Ellis, Ian. 2017. *Breast Pathology*. Editorial Elsevier, Philadelphia, PA 19103-2899.
- 22.- R Findeisen¹, B Richter², S Albrecht. 2009. Vascular endothelial cell growth factor (vegf): a new tumour marker in breast cancer?. *Pathology update*. 60.
- 23.- Sriparna Ghosh, Catherine A.W. Sullivan y Gina G. Chung. 2008. High levels of vascular endothelial growth factor and its receptors (VEGFR-1, VEGFR-2, neuropilin-1) are associated with worse outcome in breast cancer. *Human Pathology*. 39: 1835–1843.
- 24.- Sudeshna Bandyopadhyay y Rouba Ali-Fehmi. 2013. Breast carcinoma, molecular profiling and updates. *Clin Lab Med* 33: 891–909.
- 25.- Thomas Simon, Teresa Gagliano and Georgios Giamas. 2017. Direct Effects of Anti-angiogenic therapies on tumor cells: VEGF signaling. *Trends in Molecular Medicine*, March 2017, Vol. 23, No. 3. 282-292.

- 26.- Wataru Tokuyama, Tetuo Mikami. 2009. Autocrine and paracrine roles of VEGF/VEGFR-2 and VEGF-C/ VEGFR-3 signaling in angiosarcomas of the scalp and face. *Human Pathology* 41, 407–414.

ANEXOS



Gobierno del
Estado de Sonora

Secretaría
de Salud

SERVICIOS DE SALUD DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO
"DR. ERNESTO RAMOS BOURS"
LABORATORIO DE PATOLOGIA
2016

ESTUDIO No.: I-16-144
NOMBRE: NORIEGA VILLEGAS MARIA GPE.
SERVICIO: ONCOLOGICO EDAD: 39 AÑOS SEXO: FEMENINO
EXPEDIENTE: 15350.10 MEDICO: DR.
MATERIAL RECIBIDO: TUMORECTOMIA DE MAMA DE LADO NO ESPECIFICADO
RECIBIDA: 23-MAY-16 ENVIADO: 02-JUN-16
D. CLINICOS: CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE GRADO NUCLEAR 2 PERSISTENTE

DESCRIPCION:

SE REALIZO EL SIGUIENTE ESTUDIO DE INMUNOHISTOQUIMICA DE LA MUESTRA (Q-15-2296-1), SE APLICARON LOS SIGUIENTES ANTICUERPOS:

RE: NEGATIVO EN CÉLULAS TUMORALES
RP: NEGATIVO EN CÉLULAS TUMORALES
HER-2-NEU: NEGATIVO (0)
KI-67: POSITIVO MAYOR DEL 14% EN CÉLULAS TUMORALES
VEGF: TINCIÓN ALTA (3+)

DIAGNOSTICO:

TUMORECTOMIA DE MAMA DE LADO NO ESPECIFICADO CON CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, GRADO NUCLEAR 2 PERSISTENTE SUBTIPO TRIPLE NEGATIVO, POSITIVO AL MARCADOR VEGF.

NOTA:

LA NEGATIVIDAD DE RECEPTORES HORMONALES AUNADO A LA NEGATIVIDAD DE HER-2-NEU ES FACTOR DE PRONÓSTICO DESFAVORABLE.

LA POSITIVIDAD DE VEGF ES FACTOR DE PROBABLE BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BEVACÍZUMAB.

SSS-HGE-DEI-CI-2017.16

Hermosillo, Sonora a 31 de enero de 2017

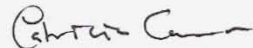
Asunto: Dictamen de Protocolo

Luis Roberto Olivas Román
Médico Residente de Anatomía Patológica.-

Por medio de la presente en relación a su protocolo de investigación con registro 2017.16, titulado: *"VEGF como marcador inmunohistoquímico de angiogénesis en carcinoma mamario y su marcador clínico en el tratamiento del subtipo triple negativo"*. El cual se llevará a cabo en las instalaciones del Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours", se le comunica que el Comité de Investigación llegó al siguiente Dictamen: Aprobado.

Así mismo deberá atender las observaciones que se describen en la Hoja de Evaluación anexa. Sin otro particular por el momento quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración, reciba saludos cordiales.

Atentamente



Lic. Patricia Camou Guerrero
Secretaria del Comité de Investigación y
Coordinadora de Comisiones de Enseñanza

C. c. p. Archivo del Comité de Investigación

HGE-CI

Blvd. Luis Encinas Johnson 9007 Colonia San Benito
Tel. (662) 259 2534 C.P. 83190, Hermosillo, Sonora
investigacion.hge@gmail.com