



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

"DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES DE ESTRÓGENO, PROGESTERONA, HER2/NEU Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO".

TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:  
DRA. YANIRA ELIZABETH VÁZQUEZ RABANALES

TUTOR  
DR.SERGIO PEDRAZA BARAJAS  
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

CIUDAD DE MEXICO, NOVIEMBRE 2017



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. Manuel Álvarez Navarro  
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación  
Hospital Español de México

---

Dr. Juan Manuel Medina Lomelí  
Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia  
Hospital Español de México

---

Dr. Sergio Pedraza Barajas  
Asesor de Tesis  
Hospital Español de México

---

Dr. Gerardo Velázquez Cornejo  
Asesor de Tesis  
Hospital Español de México

## DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mi familia que es el principal apoyo en mi carrera y mi vida diaria, porque me han apoyado en cada uno de mis retos personales para ser una mejor persona.

A mi Madre y mi Padre que han hecho de mí una persona de bien y que siempre me han dado las herramientas y el apoyo para crecer ante las oportunidades que la vida me ha dado.

A mi Hermana Yazmín que aunque lejos siempre me ha brindado todo el apoyo y cariño, Te amo.

En especial dedico esta tesis a mi Hermana Yesenia que hace 8 años perdió una dura batalla y nos enseñó que debemos vivir al máximo y disfrutar cada una de las cosas que hacemos, gracias por enseñarme a sonreír hasta en los momentos más difíciles y ante las adversidades de la vida. ¡Te extraño!

A mi Esposo que ha compartido parte de su vida conmigo, y que día a día ha permanecido a mi lado, en las buenas y en las malas sin importar los sacrificios en todos estos años invertidos para mi desarrollo académico y personal.

## AGRADECIMIENTOS

A mis asesores de Tesis, Dr. Sergio Pedraza Barajas, por su apoyo, esfuerzo y conocimientos al dirigirme durante la realización de este proyecto; gracias por dedicarme un poco de su valioso tiempo. Al Dr. Gerardo Velázquez Cornejo por su dedicación, enseñanzas y amabilidad, por la paciencia al guiarme en este proceso.

A mis Doctores: Juan Manuel Medina Lomelí, Dante Carbajal Ocampo, Francisco José Bernárdez Zapata y Xavier Aguirre Osete, porque fueron los 4 pilares fuertes durante mi formación como ginecóloga y porque confiaron en mi al brindarme un poco de sus grandes conocimientos. ¡Gracias maestros!

A todos y cada uno de los Ginecólogos: Sergio Dávila Vargas, Jorge Gálvez Muñoz, Carlos Salazar López Ortiz, Manuel Álvarez Navarro, Efrén Porras García, Guillermo Santibáñez, José Efraín Vázquez Martínez, Ana Isabel Hernández Estrada, Oscar Mujica Calderón, Guillermo Ortiz Mani, Leonel Alfonso Pedraza González, Juan Carlos López Jurado, Alfredo Saad Ganem, José Luis Castro López, Salvador Correu Reza, Néstor Medina Castro, Daniela Medina Castro, Héctor Mondragón Alcocer, Jorge González Vargas, José Alberto Sahagún Plascencia y muchos más que me faltan por mencionar, ya que de alguna manera en el quirófano o en las aulas de clases, me enseñaron de sus conocimientos y me ayudaron a formarme.

A mis compañeros residentes ya que en ellos encontré hermandad y complicidad y no solo amistad, y durante estos 4 años nos convertimos en familia.

A todas las personas que conocí durante mi camino por este hospital y que hoy puedo llamar amigos y no solo compañeros de trabajo, en especial a Rosalyn Mendoza porque fue un apoyo en los momentos complicados.

Y a todos los que formaron parte de mi vida como residente y me ayudaron a llegar a la meta, espero no defraudarlos. ¡MUCHAS GRACIAS!

## INDICE

Resumen	5
Antecedentes y Marco Teórico	7
Problema de investigación	10
Justificación	11
Pregunta de investigación	11
Objetivos	11
Material y Métodos	11
Tipo de estudio	11
Población	11
Diseño del estudio	12
Criterios de selección	12
Tamaño de la muestra	12
Legislación	13
Técnicas de instrumentación de recolección	13
Costos	13
Resultados	14
Discusión	18
Conclusiones	19
Bibliografía	20

## RESUMEN

### Objetivo

Describir la expresión de Her 2/neu, receptores hormonales de estrógeno y progesterona en las pacientes diagnosticadas con Cáncer de mama del Hospital Español de México en un periodo de tiempo de 5 años. Observar las características clínicas y anatomopatológicas que presentan al momento de su diagnóstico: tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, estado ganglionar axilar, edad de las pacientes, estadio clínico, lado de la mama afectada; para conocer la biología de los tumores malignos de mama en las pacientes tratadas en este Hospital. Así como también formar una base para futuros estudios de investigación.

### Material y Métodos

Es un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, de Enero de 2012 a Diciembre de 2016, en pacientes entre 25 y 95 años, con diagnóstico de cáncer de mama documentado con estudio histopatológico, así como estudio de inmunohistoquímica y que cumplieron con los criterios de inclusión. Las cuales fueron diagnosticadas en el Hospital Español de México; la información fue recabada de los expedientes clínicos del archivo del Hospital Español. Se tomó registro de cada una de las variables las cuales se vaciaron en hoja Excel para su posterior análisis estadístico. Se analizó cada una de las variables y se determinó la frecuencia y el porcentaje de cada receptor y de las características clínicas y anatomopatológicas.

### Resultados

Se revisaron 359 expedientes, de los cuales se excluyeron 121 por no contar con los criterios de inclusión. Solo 238 expedientes formaron parte del presente estudio, el 100% de las pacientes contaron con el diagnóstico confirmado de Cáncer de mama por patología y estudio de inmunohistoquímica, de las cuales los resultados obtenidos se distribuyeron de la siguiente manera: Edad: se obtuvo una edad mínima de 25 y una máxima de 88 años, con una media de 51.7 años (+/- 13.2), con una distribución normal, el promedio fue de 55.5 años, siendo el rango de 41-50 años el que presenta la mayor cantidad, seguido por el grupo de 51-60 años. Según el estado menstrual; 79 pacientes (33.2%) fueron pre menopáusicas y 159 (66.8%) fueron postmenopáusicas. Para el lado de la mama afectado: el lado derecho presentó 130 casos (54.6%), el lado izquierdo 107 casos (45%) y solo 1 (0.4%) presentó cáncer de mama bilateral al momento del diagnóstico. Estadio Clínico: según la clasificación de la American Joint Committee (AJCC) y la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC), al momento del diagnóstico se encontraron 95 casos (40%) en etapa I, 84 (35.3%) en etapa IIA, 23 (9.7%) en etapa IIB, 14 (5.9%) en etapa IIIA, 4 (1.7%) en etapa IIIB, 1(0.5%) en etapa IIIC, 11 (4.7%) en etapa IV y 5 (2.1%) no clasificables por información insuficiente en el expediente, los carcinomas in situ no fueron incluidos en el estudio por lo que no se reportaron casos en estadio 0. Detallando las características clínicas del tumor primario, también de acuerdo a la clasificación de la UICC y AJCC se observó: 170 casos (71.4%) para T1, 57 (24%) para T2, 7 (2.9%) para T3, 4 (.7%) no valorables. El estado Ganglionar N0: 141 casos (59.2%), N1: 54 (22.6%), N2: 28 /11.7%), N3: 10 (4.2%) y NX: 5 (2.1%), M0: 227 (95.3%) M1: 11(4.7%) MX: 0. Características Histopatológicas. De los 358 casos diagnosticados con Cáncer de mama y de acuerdo a la clasificación Histopatológica sugerida por la OMS, el tipo Histológico más frecuente fue el Carcinoma Ductal con 211 casos (88.7%), seguido del Carcinoma Lobulillar con 24 casos (10%) y 3 (1.3%) presentó Carcinoma con componente Ductal y Lobulillar. Para los Receptores de Estrógeno: se encontraron receptores de Estrógeno positivo en 196 pacientes (82.3%), negativo en 42 (16.7%), Receptores de Progesterona positivo en 175 (73.5%), negativo en 63 (26.5%), en cuanto al Her2 199 pacientes (83.6%) no lo expresaron y en 39 casos (16.4%) si se encontró expresado. (Tabla7)Para los receptores de Progesterona siguiendo los lineamientos del consenso de Colima 2015 en México,

la expresión de 20% o más receptores se presentó en 158 (66.3%) pacientes, expresión de <20% en 17 (7.14%) pacientes y no se expresó en 63 pacientes (26.4%) La expresión de Her2/Neu resultó negativa en 199 casos (83.6%) y positiva en 39(16.4%), y en relación con el estado menstrual, se observó una mayor frecuencia de negativos en la población mayor de 50 años. Subtipos moleculares por inmunohistoquímica, clasificados de acuerdo al consenso de Colima 2015: Para el subtipo Luminal A se reportó 180 casos (75.6%), subtipo Luminal B: 22 casos (9.2%), Subtipo Triple Negativo 19 casos (8%) y para el subtipo con Sobreexpresión de Her2 17casos (7.2%). De acuerdo al grado Histológico, 40 casos (16.8%) correspondieron a tumores bien diferenciados o Grado I, 160 casos (67.2%) moderadamente diferenciado Grado II, 36 (15%) a tumores pobremente diferenciados o Grado III, 2 (1%) no fueron reportados. El Ki67 se encontró  $\leq$ 14% en 70 pacientes (29.4%), y  $\geq$  a 15% en 168 (70.5%) pacientes. Proteína P53 y CD34 no concluyentes.

## **Conclusiones**

La edad promedio de aparición del cáncer de mama es a partir de la 4° década, aunque la edad de aparición cada vez es más temprana. Las mujeres de este Hospital presentaron el subtipo molecular Luminal A como el más frecuente lo cual significa que tienen mejores oportunidades de Tratamiento con terapia hormonal y un mejor pronóstico. Las características clínico-patológicas no tienen relación directa con la biología del tumor, sin embargo algunas características clínicas presentan cierto grado de asociación con las características inmunohistoquímicas. En nuestra población estudiada la frecuencia del cáncer de mama triple negativo y con sobreexpresión de Her2/neu es muy baja.

## ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

Un ser vivo es el resultado de un proceso de división celular, este proceso de desarrollo genera una gran cantidad de tipos de células que organizadas forman tejidos. Las células tienen un genoma idéntico y cada célula tiene que seguir un programa de desarrollo epigenéticamente definido para asegurar su crecimiento y la supervivencia del organismo (2).

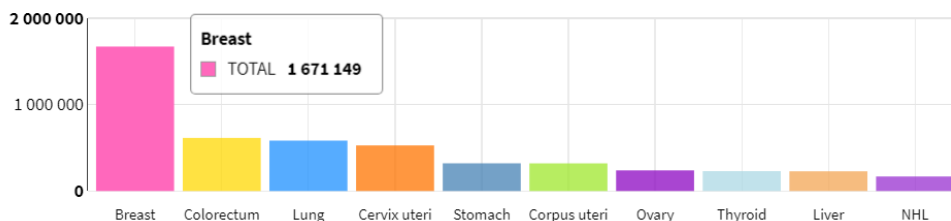
Pero cuando una célula en particular escapa de esta programación de desarrollo y adquiere propiedades que le permiten escapar del proceso de apoptosis para comenzar a dividirse sin respuesta a las señales inhibitorias es cuando inicia el proceso que conocemos como **CANCER**, en el cual la célula escapa de la inmuno-vigilancia, se organiza en masas tumorales, infiltra tejido sano cercano, llega a la circulación y genera nuevas masas tumorales a distancia para finalmente llevar al huésped a la muerte (2).

Aparentemente, la forma más eficaz para que una célula adquiera todas estas propiedades malignas es acumular mutaciones somáticas en genes específicos que apoyan las vías moleculares implicadas, por ejemplo, en la división celular, la apoptosis y las interacciones celulares.

Es así como el estudio de la epigenética ha revelado que un gran conjunto de genes puede contribuir a la tumorigénesis. Cada tipo de tumor se caracteriza por mutaciones que se encuentran a menudo en los mismos genes, Por lo tanto, para un tejido específico, el número de trayectorias mutacionales que una célula normal puede seguir para convertirse en una célula tumoral es bastante limitado (2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se detectan 1.38 millones de nuevos casos y fallecen 458 mil personas por esta causa.

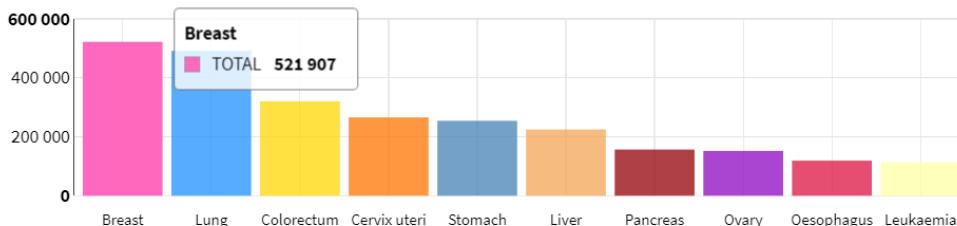
Estimated number of incident cases, females, worldwide (top 10 cancer sites) in 2012



Data source: GLOBOCAN 2012  
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
© International Agency for Research on Cancer 2017

International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization

Estimated number of deaths, females, worldwide (top 10 cancer sites) in 2012



Data source: GLOBOCAN 2012  
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
© International Agency for Research on Cancer 2017

International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization



En cuanto a México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en mujeres mayores de 25 años, desplazando al cáncer cérvico-uterino. En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento del 49.5% en las últimas 2 décadas. 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%), Estado de 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, principalmente en Chihuahua, Coahuila y Guerrero (en este último la tasa de mortalidad incrementó de 1.8 en 1980 a 11.1 en 2009), con aumentos de más de 200%; en contraste, aquellos con menor elevación fueron Aguascalientes, Durango y Baja California (este último tenía 20.2 en 1980 y para 2009 la tasa registrada fue de 26.7, por lo que se mantiene con la tasa más alta del país.

Jensen en 1971 y McGuire en 1973 fueron los primeros en establecer la relación entre la presencia de receptores de estrógeno en el citosol del tejido mamario neoplásico y la respuesta a la manipulación hormonal (1)

Los receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de la proteína HER-2 son factores Pronósticos y predictivos indispensables en cáncer de mama, por lo que estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con este diagnóstico.

Los receptores de Estrógenos y Progesterona son factores de transcripción nuclear, su expresión se correlaciona con bajo grado histológico y bajo índice de proliferación celular. Son factores pronósticos y tienen valor predictivo a la respuesta con terapia hormonal.

Los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de las células neoplásicas.

Her 2/Neu es un protooncogen miembro de la familia del factor de crecimiento epidérmico y receptor de la tirosina quinasa, está normalmente implicada en la señal Transducción que conducen al crecimiento y diferenciación celular, se asocia con alto grado histológico y mayor agresividad tumoral. Se valora de 0a positivo 3+, el positivo 2+ requiere confirmación por hibridación para c-erb (4).

Negativo 0: completamente negativo o con débil tinción de membrana incompleta en menos del 10% de las células neoplásicas

Negativo 1+: Tinción de membrana (incompleta) débil o vagamente perceptible en más del 10% de las células neoplásicas. Las células se tiñen solo en parte de la membrana.

Positivo 2+: Tinción de membrana completa, débil o moderada (anillo delgado), se observa en más del 10% de las células neoplásicas.

Positivo 3+: Tinción de membrana completa y fuerte (anillo grueso) en más del 30% de las células neoplásicas.

Ki 67 es un marcador de proliferación celular, expresado en todas las fases del ciclo celular, excepto en G0, un alto índice se correlaciona con alto grado histológico, negatividad a receptores, gran tamaño y metástasis ganglionares. El porcentaje de células positivas corresponde a aproximadamente el doble de las células que están en Fase S. En este caso, aproximadamente el 15% de las células están en Fase S.

P53, un gen supresor de tumores, inhibe la proliferación de células anormales, las mutaciones del gen p53 ocurren en aproximadamente el 15-35% de los especímenes de carcinoma de mama, puede causar la pérdida de la función supresora de tumores y la ganancia de la actividad oncogénica. La sobreexpresión de la proteína p53 en el tejido tumoral se asocia con la presencia de las mutaciones en el gen p53.

Proteína p53: Gen supresor de tumor, involucrado en el ciclo celular, reparación de DNA y apoptosis; se expresa en el núcleo y generalmente se correlaciona con alto grado histológico, expresión de C-erB-2 y un alto índice de proliferación.

CD34 es un marcador de células endoteliales, delimitan claramente los vasos sanguíneos, se calculan en promedio del número de vasos por campo 40X.

Basado en análisis inmunohistoquímicos del receptor de estrógeno (ER), la progesterona (PR), y el factor de crecimiento epidérmico humano receptor-2 (HER2), el cáncer de mama se ha clasificado en:

Luminal A (ER positivo / PR positivo / HER2-negativo)

Luminal B (ER positivo / PR positivo / HER2-positivo)

HER2 –enriquecido (ER-negativo / PR-negativo / HER2 positivo)

Triple negativo Cáncer de mama (ER negativo / PR negativo / HER2 negativo)

En población mexicana la frecuencia en promedio de subgrupos definidos por estos marcadores es la siguiente: Receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4%, y triples negativos 23.1%.

El subtipo luminal A es el subtipo más frecuente y representa el 62-67% de los casos invasivos; el subtipo triple negativo es el segundo más frecuente, aproximadamente 10-25% de los casos invasivos y es más común en mujeres jóvenes o pre menopáusicas, además de que se ha observado que es más agresivo y tiene más pobre pronóstico que el luminal.

El cáncer de mama luminal A es el tipo más común y tiende a tener mejor pronóstico que los otros tres tipos. El cáncer de mama luminal B tiende a tener peor pronóstico que el luminal A, pero mejor pronóstico que los tumores de tipo basal y con exceso de receptores HER2.

Los cánceres de mama negativos triples suelen ser más agresivos y con más pobres pronósticos.

Estas características negativo subrayan la necesidad de identificar factores de riesgo específicos, que podrían proporcionar claves para las estrategias de prevención.

El Comité de actualización del uso de los biomarcadores aclaró que la reducción de la toxicidad del tratamiento también puede considerarse un beneficio. Por ejemplo, una prueba de biomarcadores que evidencia de que un paciente puede ser tratado eficazmente con la terapia hormonal sola proporciona beneficios a ese paciente evitando la posible toxicidad grave de la quimioterapia

Las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama luminal A pueden responder bien a un tratamiento que solo incluya hormonoterapia, mientras que las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama luminal B pueden responder mejor a un plan de tratamiento con quimioterapia y hormonoterapia.

Los casos de cáncer de mama de tipo basal o triple negativo tienden a tener el peor pronóstico.

El cáncer de mama con exceso de receptores HER2 tiende a tener peor pronóstico que el cáncer con receptores de hormonas positivos. Las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama con exceso de receptores HER2 tienden a ser más jóvenes en comparación con las mujeres con diagnóstico de otros tipos de cáncer de mama.

El Herceptin (nombre genérico: trastuzumab) es un medicamento de terapia dirigida que se utiliza para tratar el cáncer de mama HER2 positivo. Aun así, algunos casos de cáncer HER2 positivo no responden o dejan de responder al Herceptin. Basándose en la genética del cáncer, hay al menos dos tipos de cáncer de mama HER2 positivo. Esto significa que estos dos tipos de cáncer HER2 positivo tienen diferentes genes anómalos. Esto explicaría en parte por qué algunos casos de cáncer HER2 positivo responden al Herceptin y otros no.

Este estudio brinda más evidencias que demuestran que los errores genéticos que provocan el cáncer de mama suelen ser diferentes según el tipo de cáncer y que incluso pueden ser diferentes en personas con diagnóstico del mismo tipo. Cada caso de cáncer de mama es único y parece estar controlado por un conjunto de anomalías genéticas propio.

Las pruebas disponibles hasta ahora, tales como las pruebas para receptores HER2 y para los receptores de progesterona y estrógeno, ayudan a los médicos a elaborar un plan de tratamiento personalizado para cada persona a la que se le diagnostica cáncer de mama.

Los estudios actuales apuntan a encontrar nuevos tratamientos contra el cáncer de mama dirigidos a un mayor número de genes anómalos, sin embargo tendrán que hacerse muchas otras investigaciones antes de contar con estos tratamientos.

## **PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Tanto el tamaño tumoral como el número de ganglios infiltrados influyen sobre el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. Otros factores clásicamente considerados con influencia en el futuro de la paciente son la edad, el estado menopáusico y los receptores hormonales, a los que se han sumado en los últimos años nuevos marcadores biológicos, podemos considerar a los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) como los únicos marcadores biológicos reconocidos hoy en día como factores pronósticos y predictivos del tratamiento.

Los receptores de Estrógeno y progesterona son proteínas localizadas principalmente en el núcleo, que al unirse a las hormonas esteroideas regulan la transcripción de genes. Hay una relación íntima entre ambos tipos de receptores, induciendo los estrógenos al unirse a sus receptores la síntesis de RP a través de la transcripción.

La presencia de receptores estrogénicos en el cáncer de mama se asocia, en la mayoría de los estudios publicados, con una mayor supervivencia libre de enfermedad y mayor supervivencia global

Una de las armas terapéuticas contra el cáncer de mama es la hormonoterapia.

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) es un receptor tirosina-proteína quinasa erbB-2, normalmente implicado en la proliferación y división de las células de la mama.

Es una proteína que en seres humanos está codificada por el gen ERBB, pertenece al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, actúa como biomarcador importante. Cuando el gen HER2 está sobre expresado, permite el crecimiento, supervivencia y diferenciación celular a través de una cascada de transducción de señales mediada por la activación

Alrededor de una de cada cinco mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en todo el mundo tendrá cáncer de mama HER2-positivo la sobreexpresión del receptor HER2 es generalmente

asociado con un mal pronóstico, también ha sido asociado con grado tumoral, metástasis ganglionares positivas y el recuento mitótico; puede resultar en aumento de la resistencia a la terapia endocrina

La asociación del gen HER2 Con algunos tipos de cáncer de mama ha permitido la mejora de los agentes que se dirigen específicamente a HER2, alterando el panorama del tratamiento para este tipo de cánceres.

## **JUSTIFICACION**

No se ha realizado un estudio previo en el Hospital Español de México.

Porque de la biología del tumor depende la respuesta a los diferentes tratamientos y por consecuencia el pronóstico de esta enfermedad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Existe asociación entre la expresión de receptores hormonales, Her 2neu y determinados factores que se presentan en las pacientes con Cáncer de mama, según la biología del tumor?

## **HIPOTESIS**

Es un estudio Descriptivo, No requiere formular hipótesis.

## **OBJETIVO**

Primario

Observar la expresión de Her 2/neu, receptores hormonales de estrógeno y progesterona en Cáncer de mama.

Secundario

Conocer los factores relacionados: tipo histológico, grado histológico, estado ganglionar axilar, edad de las pacientes, estadio clínico, lado de la mama afectada, tamaño tumoral.

Conocer la biología de los tumores malignos de mama en las pacientes tratadas en el Hospital Español.

Formar un antecedente como base para futuros estudios de investigación, como respuesta a tratamientos o pronostico de esta enfermedad.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Tipo de Estudio**

Es un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

### **Población**

Se estudiaran a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, con un rango de edad de 25-95 años, tratadas en el Hospital Español de México en un periodo de 5 años, desde Enero del 2012 hasta Diciembre de 2016.

## **Diseño del estudio**

Los expedientes clínicos se revisaron de acuerdo a un listado de 5 años del 2011 – 2016, de la base de datos se obtuvieron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama dentro de ese lapso de tiempo.

Posteriormente se realizó la revisión de cada uno de los expedientes, excluyendo todos aquellos que no contaron con confirmación histopatológica del diagnóstico, estudio de inmunohistoquímica, o que no contaron con los criterios de inclusión para el estudio.

Se recabo el porcentaje de receptores hormonales de Estrógeno y progesterona, la ausencia o presencia de Her 2/neu, así como la edad del diagnóstico, periodo postmenopáusico o pre menopáusico, el lado de la mama afectada, el tamaño del tumor, el tipo y grado histológico, el estado ganglionar y estadio. Todos estos datos se vaciaron en una hoja de Excel para su posterior agrupación.

## **Criterios de selección**

### Criterios de inclusión

Pacientes entre 25 y 95 años con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama

Pacientes con cáncer de mama que cuentan con estudio de inmunohistoquímica

Pacientes con cáncer de mama diagnosticada en el periodo de Enero 2012 a Diciembre 2016.

### Criterios de Exclusión

Pacientes fuera del rango de edad

Pacientes que no contaron con estudio histopatológico confirmatorio de cáncer de mama

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama sin estudio de inmunohistoquímica

Pacientes que presentaban recurrencias, diagnosticadas en años anteriores.

Pacientes que presentaban metástasis de otro tumor primario

### Criterios de Eliminación

Pacientes que no contaban con la información requerida en el expediente

Pacientes con Carcinoma In situ

## **Tamaño de la muestra**

No se calculó un número estimado de casos para este estudio. Se incluyeron todos los que cumplieron con los criterios de inclusión. De un total de 359 expedientes con diagnóstico de cáncer de mama, se realizó una revisión de la cual se obtuvo una muestra de 251 casos que formaron parte del estudio.

## **Legislación**

Para la realización de este estudio se siguieron los lineamientos establecidos por el comité de ética del Hospital Español de México, previa revisión y aprobación del estudio.

## **Variables estudiadas**

Edad

Estado postmenopáusico y estado pre menopáusico

Lado de la mama afectada

Tamaño del tumor

Tipo del tumor

Grado histológico

Estado ganglionar

Porcentaje de receptores hormonales de estrógeno

Porcentaje de receptores hormonales de progesterona

Presencia de Her 2/neu

Ki67, CD34, Gen P53

## **Instrumento de recolección**

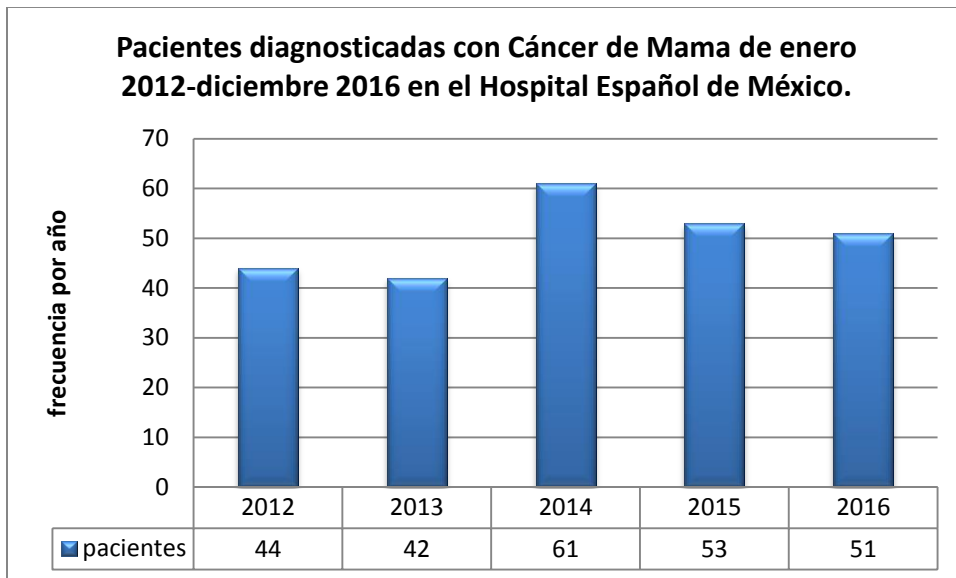
Base de datos de Excel.

## **Costos**

La realización del estudio no generó ningún costo directo.

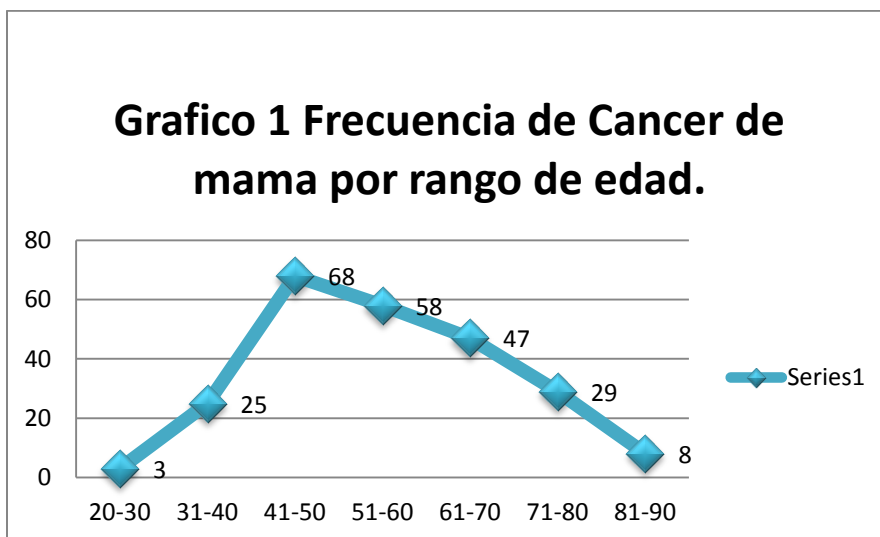
## Resultados

Se revisaron un total de 359 expedientes, de acuerdo a un listado de 5 años de pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama dentro del Hospital Español de México, de los cuales se excluyeron 121 por no contar con los criterios de inclusión.



Solo 238 expedientes contaron con los criterios para formar parte del presente estudio, el 100% de las pacientes contaron con el diagnóstico confirmado de Cáncer de mama por patología, de las cuales los resultados obtenidos se distribuyeron de la siguiente manera:

Edad: se obtuvo una edad mínima de 25 y una máxima de 88 años, con una media de 51.7 años (+/- 13.2), con una distribución normal, el promedio fue de 55.5 años. En el grafico 1 se observa la frecuencia de casos por grupo de edad, siendo el rango de 41-50 años el que presenta la mayor cantidad, seguido por el grupo de 51-60 años.



**Tabla 2. Distribución de casos por grupo de edad (%). (n=238)**

Edad (años)	Pacientes
25-35	10 (4.2)
36-45	48 (20.2)
46-55	73 (30.7)
56-65	47(19.7)
66-75	40(17)
76-85	17 (7)
86-95	3(1.2)

Según el estado menstrual; 79 pacientes (33.2%) fueron pre menopáusicas y 159 (66.8%) fueron postmenopáusicas.

Lado de la mama afectado: los resultados obtenidos fueron para el lado derecho 130 (54.6%), lado izquierdo 107 (45%) y solo 1 (0.4%) presentó cáncer de mama bilateral al momento del diagnóstico.

Estadio Clínico: según la clasificación de la American Joint Committee (AJCC) y la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC), al momento del diagnóstico se encontraron 95 casos (40%) en etapa I, 84 (35.3%) en etapa IIA, 23 (9.7%) en etapa IIB, 14 (5.9%) en etapa IIIA, 4 (1.7%) en etapa IIIB, 1(0.5%) en etapa IIIC, 11 (4.7%) en etapa IV y 5 (2.1%) no clasificables por información insuficiente en el expediente, los carcinomas in situ no fueron incluidos en el estudio por lo que no se reportaron casos en estadio 0. Detallando las características clínicas del tumor primario, también de acuerdo a la clasificación de la UICC y AJCC se observó: 170 casos (71.4%) para T1, 57 (24%) para T2, 7 (2.9%) para T3, 4 (.7%) no valorables (Tabla 5).

El estado Ganglionar N0: 141 casos (59.2%), N1: 54 (22.6%), N2: 28 /11.7%), N3: 10 (4.2%) y NX: 5 (2.1%), M0: 227 (95.3%) M1: 11(4.7%) MX: 0

**Tabla 5 Distribución por etapa clínica al momento del diagnóstico.**

Etapa	Frecuencia (%)
	N=238
0*	0
I	95 (40)
IIA	84 (35.3)
IIB	23 (9.7)
IIIA	14 (5.9)
IIIB	4(1.7)
IIIC	1(0.5)
IV	11(4.7)
NC	5 (2.1)

\*No fue incluido este grupo en el estudio, NC: No clasificados

**Tabla 3 Clasificación Histológica de Cáncer de Mama.**

	Frecuencia (%)
	n=238
Ductal	211 (88.7)
Lobulillar	24(10)
Mixto	3(1.3)

Lado de la mama afectado: los resultados obtenidos fueron para el lado derecho 130 ( 54.6%), lado izquierdo 107 (45%) y solo 1 (0.4%) presentó cáncer de mama bilateral al momento del diagnóstico.

Características Histopatológicas.



De los 358 casos diagnosticados con Cáncer de mama y de acuerdo a la clasificación Histopatológica sugerida por la OMS, el tipo Histológico más frecuente fue el Carcinoma Ductal con 211 casos (88.7%), seguido del Carcinoma Lobulillar con 24 casos (10%) y 3 (1.3%) presentó Carcinoma con componente Ductal y Lobulillar (tabla3).

Los resultados para la Inmunohistoquímica fueron los siguientes:

Para los Receptores de Estrógeno: se encontraron receptores de Estrógeno positivo en 196 pacientes (82.3%), negativo en 42 (16.7%), Receptores de Progesterona positivo en 175 (73.5%), negativo en 63 (26.5%), en cuanto al Her2 199 pacientes (83.6%) no lo expresaron y en 39 casos (16.4%) si se encontró expresado. (Tabla7) Para los receptores de Progesterona siguiendo los lineamientos del consenso de Colima 2015 en México, la expresión de 20% o más receptores se presentó en 158 (66.3%) pacientes, expresión de <20% en 17 (7.14%) pacientes y no se expresó en 63 pacientes (26.4%)

La expresión de Her2/Neu resultó negativa en 199 casos (83.6%) y positiva en 39(16.4%), y en relación con el estado menstrual, se observó una mayor frecuencia de negativos en la población mayor de 50 años.

**Tabla 7. Expresión de Receptores de Estrógeno, receptores de progesterona y HEr2/Neu en los reporte de inmunohistoquímica**

	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
	Positivo n=238	Negativo n=238
<b>Receptores de estrógenos</b>	196(82.3)	42(16.7)
<b>Receptores de progesterona</b>	175(73.5)	63(26.5)
<b>Her 2/ neu</b>	39(16.4)	199(83.6)

Subtipos moleculares por inmuistoquímica, clasificados de acuerdo al consenso de Colima 2015: Para el subtipo Luminal A se reportó 180 casos (75.6%), subtipo Luminal B: 22 casos (9.2%), Subtipo Triple Negativo 19 casos (8%) y para el subtipo con Sobreexpresión de Her2 17casos (7.2%). (tabla8)

<b>Tabla 8. Subtipos moleculares de cáncer de mama por inmunohistoquímica</b>		
<b>Subtipo molecular</b>	<b>Inmunohistoquímica</b>	<b>Frecuencia (%)</b> n=238
<b>Luminal A</b>	Receptores Hormonales positivos y Her2Neu negativo	180(75.6)
<b>Luminal B</b>	Receptores Hormonales positivos y Her2Neu positivo	22(9.2)
<b>Triple negativo</b>	Receptores Hormonales negativos y Her2Neu negativo	19(8)
<b>Sobrexpresión de Her2</b>	Receptores Hormonales negativo y Her2Neu positivo	17(7.2)

De acuerdo al grado Histológico, 40 casos (16.8%) correspondieron a tumores bien diferenciados o Grado I, 160 casos (67.2%) moderadamente diferenciado Grado II, 36 (15%) a tumores pobremente diferenciados o Grado III, 2 (1%) no fueron reportados. (Tabla 6)

Tabla 6 Grado Histológico de acuerdo a la escala de Scarff-Bloom-Richardson modificada (Nottingham).

<b>Grado</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
<b>I</b>	<b>40 (16.8)</b>
<b>II</b>	<b>160 (67.2)</b>
<b>III</b>	<b>36 (15)</b>
<b>No reportado</b>	<b>2 (1)</b>

El Ki67 se encontró  $\leq 14\%$  en 70 pacientes (29.4%), y  $\geq 15\%$  en 168 (70.5%) pacientes.

En cuanto a la proteína p53 solo se encontró reportado en 152 de las hojas de inmunohistoquímica, de los cuales 122 se encontraron positivos y 30 negativos, por lo que podría sospechar que la tendencia es a que esté presente en la mayoría de los casos, sin embargo no se pudo realizar ningún análisis ni asociación a respecto por no contar con los datos suficientes.

CD34, al igual que la proteína p53 no estuvo reportado por escrito en todas las hojas de inmunohistoquímica, encontrándose en 148 pacientes y en 4 fue no valorable, por lo que tampoco se puede realizar ninguna conclusión en cuanto a su expresión.

## Discusión.

El presente estudio es un análisis descriptivo de la expresión de Receptores Hormonales, Her2/neu y de las características clínico-patológicas del cáncer de mama en una muestra de pacientes del hospital español de México, los resultados reportados son los primeros realizados en este hospital, no se cuenta con un estudio previo.

Es un hecho que la determinación de receptores de estrógenos, receptores de progesterona, Her 2/neu, Ki67, P53, CD34 y muchos biomarcadores más, son útiles hoy en día para el manejo adecuado del tratamiento del cáncer de mama, los avances en cuanto a inmunohistoquímica y genética han permitido mejoras en el tratamiento, el estilo de vida, las complicaciones y la supervivencia de estas pacientes.

La mayoría de los carcinomas mamarios poseen receptores de estrógeno positivo por lo que estas pacientes son altamente favorecidas por el tratamiento hormonal, en este estudio los resultados obtenidos tuvieron semejanzas y algunas diferencias respecto a la literatura y publicaciones previas.

Entre los resultados más semejantes reportados en estudios de otros hospitales, la primera característica que concuerda con la literatura es la edad, el cáncer de mama cada vez se observa en edades más tempranas, en este estudio la edad menor fue de 25 años, el mayor número de casos encontrado en este trabajo fue entre los 40 a 50 años, según el estado menstrual el grupo de las postmenopáusicas presentó una frecuencia mayor de cáncer de mama con respecto al grupo de las premenopáusicas.

El lado de la mama afectado no coincidió con lo reportado hasta ahorita en los estudios epidemiológicos, ya que el lado Derecho se reportó con un porcentaje de 54.6% contra 45% del lado Izquierdo y solo 1 caso presentó Cáncer mamario bilateral (0.4%).

En cuanto al estadio clínico se observó una frecuencia mayor en los estadios I y IIA, estadios clínicos tempranos, lo que hace pensar que nuestro grupo de pacientes estudiadas corresponden a un nivel socioeconómico medio-alto ya que se está poniendo en práctica el tamizaje de cáncer de mama con mastografía y ultrasonido mamario, lo que está permitiendo la detección de carcinomas en etapas tempranas y lo que permite un tratamiento relativamente oportuno y un pronóstico mejorado, comparado con las instituciones médicas públicas en donde los estadios avanzados son los que ocupan el mayor número de casos reportados.

Según la inmunohistoquímica reportada en nuestras pacientes, los receptores estrogénicos se encontraron presentes en el 82.3% de las pacientes, los receptores de progesterona en 73.5% y del 66.3% con expresaron más del 20%, esto nos indica que más de la mitad de nuestras pacientes se vieron favorecidas por la terapia hormonal como terapia para el cáncer de mama.

Los casos de Receptores Estrogénicos positivos mostraron relación con el grupo de mayor de 50 años, lo que concuerda con la literatura donde se reporta que el mayor índice de positividad se presenta en la población postmenopáusica.

El Her2/Neu se presentó solo en el 16.4% de las pacientes, que corresponde a lo demostrado en estudios internacionales. El resto no presentó expresión, lo que es importante para el tratamiento y el pronóstico.

Con respecto al Ki67, el grupo estudiado si se presentó alto en la mayor parte de los casos, lo que nos traduce que los índices de proliferación son altos.

El subtipo molecular más frecuente en nuestro grupo estudiado correspondió al Luminal A en un 75.6%, seguido del Luminal B muy por debajo de la cifra anterior 9.2%. Los Subtipo Triple negativo y

la sobreexpresión de Her2 fue poco frecuente en nuestra población estudiada, 8% y 7.2% respectivamente, lo que demuestra que la mayoría de las pacientes tratadas en el hospital español presentan tumores menos agresivos.

Según el grado de diferenciación el resultado de nuestro estudio demostró que los tumores moderadamente diferenciados son más frecuentes en relación a los bien diferenciados y poco diferenciados, lo que indica que las pacientes tratadas en el Hospital Español de México presentan una proporción mayor de tumores de bajo grado y con mejores oportunidades de tratamiento, lo cual mejora el pronóstico de estas pacientes.

En los reportes de inmunohistoquímica no se reporta en todas las paciente P53 y CD34 por lo que no pudimos concluir nada al respecto.

## **Conclusión.**

Nuestro estudio concuerda en que la edad promedio de aparición del cáncer de mama es a partir de la 4° década, aunque la edad de aparición cada vez es más temprana y con cánceres más agresivos y poco diferenciados. Comparado con los de la etapa postmenopáusica que presentan mejor grado de diferenciación, menor agresividad y con mayor expresión de receptores hormonales y Her2/neu negativo, lo cual traduce que las mujeres de este Hospital tienen mejores oportunidades de Tratamiento con terapia hormonal, lo que les brindaría un mejor pronóstico. Las características clínico-patológicas no tienen relación directa con la biología del tumor, sin embargo algunas características clínicas presentan cierto grado de asociación con las características inmunohistoquímicas. En nuestra población estudiada la frecuencia del cáncer de mama triple negativo y con sobreexpresión de Her2/neu es muy baja.

## Bibliografía

1. Huiyan Ma<sup>1</sup>, Reproductive factors and the risk of triple negative breast cancer in white women and African-American women: a pooled analysis. Ma et al. *Breast Cancer Research* (2017) 19:6 DOI 10.1186/s13058-016-0799.
2. Erik Teugels, An alternative model for (breast) cancer predisposition; *npj Breast Cancer* (2017) 3:13 ; doi:10.1038/s41523-017-0017-7
3. Lyndsay N, Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline; *J Clin Oncol* 34:1134-1150. © 2016 by American Society of Clinical Oncology .
4. Huiyan Ma, Use of Four Biomarkers to Evaluate the Risk of Breast Cancer Subtypes in the Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study; *Cancer Res.* 2010 January 15; 70(2): 575–587. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-3460.
5. Christopher I. Li, Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20–44 years of age; *Breast Cancer Res Treat.* 2013 January ; 137(2): 579–587. doi:10.1007/s10549-012-2365-1.
6. Huiyan Ma, Breast Cancer Receptor Status: Do Results from a Centralized Pathology Laboratory Agree with SEER Registry Reports?; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 August ; 18(8): 2214–2220. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0301.
7. Kristin N. Anderson, Reproductive Risk Factors and Breast Cancer Subtypes: A Review of the Literature; *Breast Cancer Res Treat.* 2014 February ; 144(1): 1–10. doi:10.1007/s10549-014-2852-7.
8. Quevedo Gutiérrez K, HER-2/neu en cáncer de mama localmente avanzado; [Gaceta Mexicana de Oncología](#). 2016;15(3):108---115
9. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy Regimens for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) –Negative and Adjuvant Targeted Therapy for HER2-Positive Breast Cancers: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation of the Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline
10. Cardenas Sanchez J, Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario de colima 2015; Elsevier sexta revisión Colima 2015.
11. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. (Consultado Junio 2015). Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>