

112402



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

"CORRELACION ENTRE GANGLIOS LINFATICOS POSITIVOS
Y MARCADORES DE INMUNOHISTOQUIMICA EN EL
CANCER MAMARIO TEMPRANO".

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA
P R E S E N T A :

DRA. MA. ISABEL PACHECO ALVAREZ
MARIA

TUTOR DE TESIS: DR. LEOPOLDO AVILA MEDRANO
CIRUJANO ONCOLOGO. SERVICIO DE ONCOLOGIA. HGM



MEXICO, D. F.

2005 - 2006
2005

0350701



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.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

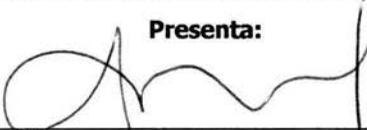
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
UNIDAD DE ONCOLOGIA**

**"CORRELACIÓN DEL ESTADO GANGLIONAR CON LOS RECEPTORES DE
INMUNOHISTOQUÍMICA EN EL CÁNCER MAMARIO TEMPRANO"**

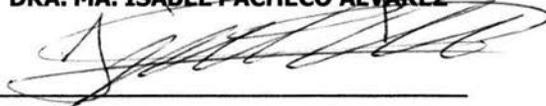
Tesis de Postgrado que para obtener el Diploma de:

ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA

Presenta:



DRA. MA. ISABEL PACHECO ALVAREZ



DR. LEOPOLDO AVILA MEDRANO

Cirujano Oncólogo, Tutor de Tesis, HGM.



DR. ALFONSO TORRES LOBATON

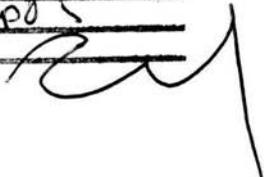
Cirujano Oncólogo, Profesor Titular del Curso de Oncología, HGM.

DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN
Investigador de la Unidad de Epidemiología Clínica,
Asesor de tesis, HGM.

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

NOMBRE: Isabel Pacheco Alvarez

FECHA: 20 sept 5

FIRMA: 

AGRADECIMIENTOS

AGRADEZCO A TODOS LOS MEDICOS Y AMIGOS QUE HAN CONTRIBUIDO EN MI FORMACION COMO CIRUJANA ONCOLOGA, DESDE LOS MAESTROS DE LAS CLASES DE PREGRADO HASTA LOS CIRUJANOS, INTERNISTAS Y GINECOLOGOS CON LOS QUE HE TENIDO EL HONOR DE APRENDER Y COMPARTIR.

AGRADEZCO MUCHO A YOLANDA Y CONSTANTINO, MIS PADRES, POR SU APOYO INCONDICIONAL, SUS CUIDADOS, SU PREOCUPACION Y SU AMOR.

AGRADEZCO A MIS HERMANOS: DIANA, BENJAMIN, EDUARDO Y JUAN PABLO, LOS MEJORES HERMANOS DEL MUNDO.

AGRADEZCO LA ENSEÑANZA QUE ME HAN DEJADO TODAS LAS PACIENTES ONCOLOGICAS. ESPERO RETRIBUIR EN MUCHO A SU BIENESTAR POR EL RESTO DE MI VIDA.

AGRADEZCO A DIOS, POR QUE SIEMPRE NOS PERMITE ENTENDER COSAS NUEVAS...

ÍNDICE

	página
INTRODUCCION	3
JUSTIFICACION	4
MARCO TEORICO	5
HIPOTESIS	16
OBJETIVO	17
MATERIAL Y METODOS	18
RESULTADOS	19
DISCUSION	29
CONCLUSION	31
BIBLIOGRAFIA	32
APENDICE	33

INTRODUCCION

El cáncer de mama es el tumor maligno que en segundo lugar se presenta en la población femenina mexicana. Se estima que en México el 6% de las defunciones anuales por cáncer en mujeres se atribuyen al cáncer mamario, ocupando el sexto lugar dentro de las causas de muerte por cáncer, muriendo 10 mujeres por día, con una edad promedio de 58 años. ¹

A pesar de los avances en la detección temprana, la terapia quirúrgica y la terapia adyuvante para el cáncer mamario (CM), aproximadamente 40,000 mujeres mueren de esta enfermedad cada año. Esto estimula el ímpetu por investigar la biología molecular del cáncer mamario e identificar alteraciones moleculares que estimulan el comportamiento maligno y que pueden ser usadas clínicamente como procedimientos diagnósticos, marcadores predictivos y como blancos para la terapia. En los países desarrollados, el descenso de la mortalidad se ha atribuido a la detección temprana de la enfermedad y al uso de tratamiento multimodal agresivo que ha dado lugar a mejores respuestas clínicas. Además, las mujeres identificadas con alto riesgo, pueden tomar ventajas de ciertas intervenciones reductoras de riesgo que potencialmente les salvarán la vida. ²

Varios marcadores moleculares han sido asociados a un pronóstico pobre en las pacientes con CM, y se asume ampliamente que la presencia de estos marcadores es una indicación para la terapia adyuvante. Muchos médicos y pacientes creen que es mejor administrar quimioterapia en tales casos, aún si esta es poco efectiva, a no hacer nada y dejar que la paciente fallezca.

En el presente trabajo se seleccionan a los receptores hormonales, el HER2/neu, el p53 y la catepsina 'D como variables a estudiar por la disponibilidad de acceder a estos valores en una forma más uniforme y constante en los reportes de inmunohistoquímica.

JUSTIFICACION

Los recursos humanos y tecnológicos con los que el Hospital General de México cuenta, permiten hoy día evaluar más aspectos que se involucran con las pacientes afectadas por cáncer mamario; en base a esto, se considera de importancia evaluar la utilidad de estos marcadores biológicos y su interrelación con la evolución clínica de esta patología. El conocer estos aspectos en la población mexicana nos permitirá elegir el mejor tratamiento individualizado, acorde a los estándares internacionales, incrementando la estrategia terapéutica en aquellas pacientes con mayor riesgo para una evolución poco favorable de su enfermedad.

MARCO TEORICO

Cuando se plantea un tratamiento adyuvante, es necesario tener en cuenta la afección ganglionar, el tamaño tumoral, el tipo y grado histológico y los receptores hormonales, ya que son características que tienen eficacia pronóstica y predictiva.²

Los factores de pronóstico que pueden ayudar a predecir una recurrencia por cáncer mamario mencionados en la literatura incluyen el tamaño del tumor, número de ganglios linfáticos involucrados, grado histológico, estado del estrógeno y progesterona. Existen nuevos factores de pronóstico moleculares que pueden también ayudar a la selección de un tratamiento. La medición del contenido del DNA (ploidía), la proliferación celular (fracción de fase-S) y la expresión de oncogenes se han reportado como auxiliares en la predicción de la recaída y sobrevida, especialmente en pacientes con cáncer mamario y ganglios negativos.³

Existen tres categorías descritas para ordenar a los factores pronósticos y predictivos del cáncer mamario. El tamaño tumoral, el estado ganglionar, el tipo histológico, grado histológico, recuento del número de mitosis y estado de los receptores hormonales pertenecen a la categoría I, estando éstos bien respaldados por la literatura. En la categoría II existen los factores que se han estudiado pero que requieren de una validación estadística más rigurosa, y aquí se menciona al HER2/neu (o c-erbB-2), p53, la invasión vascular y marcadores de proliferación. En la categoría III se engloban factores que no han sido del todo estudiados o que no han demostrado su valor pronóstico o predictivo, como la ploidía, la catepsina D y la angiogénesis, entre otros.⁴

A continuación se describe el estado actual del conocimiento acerca de los factores pronósticos más representativos.

1.1) ESTADO GANGLIONAR

En el caso de los ganglios axilares positivos, su importancia es considerable como factor pronóstico en casos de carcinoma infiltrante tratados quirúrgicamente. Wilson et al, relacionan la supervivencia, recidiva, velocidad de recidiva y fracaso del tratamiento con el número de ganglios axilares positivos. De esta forma se dice que la presencia de ganglios axilares macroscópicamente afectados por tumor afecta desfavorablemente el pronóstico. Se dice que cuando hay ganglios negativos el riesgo de recurrencia a 5 años es de aproximadamente 20%, cuando se encuentran de 1 a 3 ganglios positivos, es de 30-40%, cuando hay 4 ganglios positivos es de aproximadamente 44%, y más de 4 ganglios el riesgo se eleva a 54-82%.

Algunos estudios han sugerido que las pacientes con metástasis ganglionares axilares inferiores a 0.2 cm tienen cifras de supervivencia comparables a las de las mujeres sin metástasis ganglionares. Joslyn et al determinó el efecto de la linfadenectomía axilar en la supervivencia en 257,157 casos de cáncer mamario, hallando que la mejoría en la supervivencia en pacientes con ganglios negativos podía ser debida a la remoción de micrometástasis no detectadas.⁵ Krag et al también afirma que a mayor número de ganglios resecados, mayor es la supervivencia, y que se puede tener una probabilidad de 5% menor de fallecer en los grupos con ganglios negativos por cada 5 ganglios adicionales resecados, así como una probabilidad entre 8 y 9% menor de fallecer en pacientes con ganglios positivos por cada 5 ganglios adicionales resecados.⁶

Otro estudio de Susnik et al, evaluó las metástasis axilares ocultas en pacientes con CM etapa I, en 96 pacientes que habían sido sometidas a disección ganglionar axilar y ganglios negativos en el examen microscópico rutinario, hallando que el 50% había desarrollado metástasis a distancia en lapso de 15 años, reexaminando los ganglios, hallaron metástasis ocultas en el 34% de las

pacientes con metástasis y en el 11% de las pacientes sin metástasis a 5 años. Todas las metástasis medían menos de 2 mm por lo que se consideraron micrometástasis, concluyendo que éstas fueron 10 veces más frecuentes en el grupo de mujeres que desarrollaron metástasis. También hallaron que no existió diferencia en el tamaño tumoral, tipo histológico, estado del receptor hormonal o tipo de tratamiento entre los 2 grupos, y solamente el grupo con metástasis presentaba un grado alto, mayor índice mitótico e invasión linfovascular.⁷

Así mismo, otro estudio apoya la premisa de que el involucro ganglionar axilar al inicio del diagnóstico de CM predice una respuesta poco favorable posterior a la primera recurrencia, independientemente del sitio de la recaída y del intervalo libre de enfermedad, lo que apoya la hipótesis de que el involucro ganglionar primario no es sólo un indicador tiempo-dependiente para la progresión tumoral, sino que también es un indicador de los tumores que presentarán una conducta biológica agresiva.⁸

En cuanto al tamaño tumoral, el tamaño macroscópico (diámetro máximo) de la neoplasia primaria infiltrante es uno de los factores pronósticos más importantes y junto con la afección ganglionar constituyen 2 de los 3 criterios utilizados para la clasificación. Existe una relación directa entre tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis ganglionares axilares; las metástasis están presentes en el 26% de los tumores de 1 cm o menos de diámetro, comparado con el 78% en los que tienen más de 10 cm. Sin embargo, se ha estudiado el significado del estado ganglionar y el tamaño tumoral para predecir la recurrencia locoregional y sobrevida global en pacientes tratadas con mastectomía por CM temprano, y posterior a 15 años se ha encontrado que la recurrencia locoregional es mayor y la sobrevida global es menor en pacientes con involucro ganglionar, mientras que el tamaño tumoral no ejerció una relación significativa.⁹

Por otro lado, se ha observado que la invasión linfática, el tamaño tumoral y la edad están asociados en forma independiente con las metástasis ganglionares.

Gajdos et al, en un estudio de 850 pacientes con CM T1, hallaron que el 51% de los tumores con invasión linfática tenían metástasis ganglionares axilares, comparados con el 19% de tumores sin invasión linfática. El 35% de tumores mayores de 1 cm tenían involucro ganglionar en comparación con 13% de tumores más pequeños. El 37% de las mujeres menores de 40 años tenían involucro ganglionar comparado con el 25% de mujeres mayores de 40 años. La proporción de los tumores con invasión linfática disminuyó progresivamente con el incremento de la edad e incrementó con el aumento del tamaño del tumor. En este estudio el valor más significativo relacionado con las metástasis ganglionares axilares lo obtuvo la invasión linfática en el tumor primario.¹⁰

En un estudio de 197 pacientes con CM T1, con el fin de determinar cuál subgrupo de pacientes tenía un mayor riesgo de metástasis, se relacionó el estado ganglionar con el p53 y los receptores hormonales, sin hallar relación alguna.¹¹

En cuanto a recurrencia locoregional, se determina como factores de riesgo además del involucro ganglionar, los factores relacionados con el tumor (invasión vascular, grado alto, tamaño tumoral > 2cm).¹²

Sin embargo, otro factor a tomar en cuenta es el tiempo en que los factores de pronóstico pierden su significancia conforme el periodo libre de enfermedad aumenta. En un análisis se estudió el tiempo en que el estado ganglionar, junto con el tamaño tumoral y la expresión de receptores esteroideos mantenían su relevancia pronóstica en 1162 pacientes con CM analizadas retrospectivamente. Sólo el tamaño tumoral mantuvo una constancia pronóstica a 5 años, mientras que la relevancia pronóstica del estado ganglionar declinó con el tiempo, así como los receptores estrogénicos que fueron de pronóstico favorable en los primeros años y después tomó a desfavorable posterior a los 4 años del tratamiento quirúrgico. Concluyen que los factores de pronóstico obtenidos en el momento de la cirugía pueden perder su significancia con el incremento del periodo libre de enfermedad.¹³

1.2) RECEPTORES HORMONALES.

El estrógeno y la progesterona son proteínas genéticas reguladoras diméricas, así como reguladores esteroideos endocrinos bien establecidos que modulan múltiples aspectos de la patología de la glándula mamaria. Estas dos hormonas trabajan juntas para dirigir el crecimiento epitelial mamario, la diferenciación y la supervivencia.

El estrógeno y la progesterona son bien conocidos por sus habilidades para modular directamente la expresión de los patrones de los factores de receptores de crecimiento y los genes reguladores del ciclo celular, conocidos como protooncogenes.

Aproximadamente del 55% al 65% de los carcinomas primarios de mama y del 45 al 55% de sus metástasis son receptores estrogénico (RE) positivos. Se ha demostrado que los tumores RE positivos responden a la administración de esquema hormonal en un 55% a 60% y alrededor de un 8% de los tumores RE negativos tienen mejor respuesta a la quimioterapia citotóxica. Los tumores mejor diferenciados son RE+ y tienen mejor pronóstico. Por otro lado, el 45% al 60% de los cánceres de mama primarios y metastáticos tienen receptores de progesterona (RP) positivos. La presencia de ambos receptores aumenta la probabilidad de respuesta a los tratamientos hormonales en un 55% a 80% de las pacientes, y la falta de uno de ambos receptores se asocia con un peor pronóstico. Hoy día los RE y RP son considerados como indicadores pronósticos indispensables en las pacientes con cualquier etapa de CM.

En controversia, Hahnel et al, estudió la asociación entre los niveles de RE y la supervivencia a largo plazo en 5735 mujeres australianas con CM, a lo largo de 17 años de seguimiento, hallando que a pesar de que en efecto, existe una mayor

sobrevida en mujeres con RE positivos, posterior a 5 años de seguimiento, las mujeres RE-negativas y RP-negativas tienen una mejor sobrevida a largo plazo comparadas con el resto de su población de estudio.¹⁴

Sin embargo, existen estudios que no apoyan la observación anterior, como el de Schairer et al, en donde se reporta la probabilidad de fallecer por CM y por otras causas a lo largo de 11 años de seguimiento, tomando en cuenta la etapa, raza, edad al diagnóstico, tamaño tumoral y estado del RE. La probabilidad de morir por CM varió en un rango de 0.04 a 0.11 para pacientes con tumores RE-positivos de 2 cm o menos a 0.37 -0.53 para pacientes con tumores localizados RE-negativos.¹⁵

Los RP son proteínas cuya síntesis está regulada en forma positiva por el RE, y la presencia de RP en una paciente con cáncer mamario temprano puede por tanto, indicar un patrón de RE funcionalmente intacto. Por tanto, el estado del RP se ha considerado útil como factor tanto pronóstico como predictivo. En una serie de 1055 pacientes en etapa I – III de cáncer mamario, el estado del RP fue un factor pronóstico importante en las pacientes que habían tenido más o igual a 4 ganglios positivos. De hecho, el RP fue un factor pronóstico más fuerte que el RE en este subgrupo de pacientes, pues se encontró que las pacientes con tumores RP-positivos tenían un pronóstico significativamente mejor que aquellos con tumores RP-negativos (libres de enfermedad a 5 años, 55% v 27%, respectivamente). En cualquier caso, quedará por verse la superioridad del RP sobre el RE cuando se usen los inhibidores de la aromatasa como terapia adyuvante en lugar del tamoxifen.^{16, 17}

Se ha estudiado el papel del coactivador del receptor de estrógeno, llamado SRC-3, que al sobreexpresarse en las células cultivadas, puede reducir la actividad antagonista de los RE unidos al tamoxifen. Existen unas señales a través del patrón de receptor de HER-2/neu que activa el coactivador por medio de fosforilación. Por tanto, la actividad antitumoral del tamoxifeno en pacientes con CM, puede determinarse por los niveles del coactivador y del HER-2, lo que contempla al coactivador de RE como un blanco diagnóstico y terapéutico.¹⁸

Otro factor que ha sido estudiado es el peso corporal correlacionado como factor de riesgo en los fallecimientos por CM. Enger et al estudiaron a 1376 mujeres con CM en etapa temprana, midiendo el peso corporal y receptores estrogénicos, a 6.8 años, hallando que las mujeres con sobrepeso experimentaron una probabilidad de 2.5 veces más de fallecer por CM. Las mujeres con RE negativos también experimentaron un riesgo de 2 veces más de morir por CM, comparado con las mujeres con RE positivos, y las mujeres con ambos factores (sobrepeso y RE negativos) tenían un riesgo de 5 veces más de fallecer.¹⁹

1.3) HER2/neu

La importancia pronóstica del estado del HER-2 en el CM ha sido estudiada en forma extensa.

El HER2/neu, también conocido como c-erb-B2, es un miembro del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 1 (EGFR por sus siglas en inglés) de la familia de los receptores de tirosin-cinasa. Los miembros de esta familia tienen actividad tirosin-cinasa intrínseca y se consideran importantes mediadores del crecimiento celular, diferenciación y supervivencia. El HER2/neu es un oncogen del cromosoma 17. El producto de la proteína del gen HER2/neu es una proteína de superficie de membrana de 185 kd, normalmente hallado en una amplia variedad de tejidos, incluyendo epitelio de la mama, ovario, endometrio, pulmón, riñón, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central. Se informa amplificado en aproximadamente 30% de los carcinomas de mama y ha sido asociada con un grado histológico pobre, extensión a ganglios axilares y número de ganglios afectados; además la amplificación del HER2/neu se correlaciona con la ausencia de receptores estrogénicos y de progesterona.²⁰

La proteína HER2/neu se sobre-produce en el 25 a 30% de los cánceres mamarios. La amplificación del gen, tal como lo es las múltiples copias del gen HER2/neu en lugar de 2 copias del gen (cada una en el cromosoma 17), tiene un papel mayor en la sobre expresión de HER2/neu.

A nivel celular, la sobre expresión de HER2/neu se asocia con una proliferación celular incrementada y crecimiento celular independiente.

En las células de cáncer mamario, la sobreexpresión de HER2/neu incrementa la migración celular, sobre regula las actividades de las metaloproteinasas de matriz MMP-2 y MMP-9 y incrementa la invasividad de las células in vitro.

La sobre expresión de HER2/neu incrementa la tumorigenicidad en modelos animales y brinda un potencial metastático. También confiere una ventaja en la sobrevida de células con cáncer mamario haciéndolas resistentes a la apoptosis. Su expresión también incrementa la producción del factor de crecimiento vascular endotelial, lo cual incrementa la angiogénesis.²¹

Los especímenes de biopsia de tumores metastáticos demuestran sobre expresión de HER2/neu similar a las de los tumores primarios, de forma que las decisiones de tratamiento en pacientes con cáncer mamario metastático pueden estar basadas en el estado HER2/neu del tumor primario.

Así mismo el HER2/neu tiene importancia en la predicción de recidiva local posterior a la cirugía conservadora. Sin embargo, aún no hay datos que soporten el valor pronóstico del HER2/neu para decidir entre cirugía conservadora y mastectomía. Por lo que la asociación del estado del HER2/neu con el riesgo de recurrencia local requiere más estudio.^{3, 22.}

Por otro lado se ha estudiado al HER2/neu como predictor de respuesta a la terapia sistémica. Los datos sugieren que una terapia basada en antraciclinas puede ser una terapia adyuvante inicial razonable para pacientes con tumores HER2/neu positivos. Si las antraciclinas estuvieran médicamente contraindicadas, los pacientes aún pueden beneficiarse de un agente alquilante, aunque el beneficio puede ser menos que en los pacientes con tumores HER2/neu negativos. Existen pocos datos acerca del efecto de la sobre expresión de HER2/neu en la respuesta a la terapia con taxanos. Aunado a esto, no hay evidencia suficiente en este momento que altere el tratamiento hormonal en base al estado del HER2/neu. Por otro lado ha surgido el advenimiento de los anticuerpos monoclonales en especial el anticuerpo anti-HER2/neu, trastuzumab se ha aceptado como tratamiento de primera línea en

combinación con paclitaxel y como terapia de segunda línea como un agente único para aquellos pacientes con enfermedad metastásica. Los inhibidores de la tirosin-cinasa pueden ser otra terapia atractiva.

Di Giovanna et al ha relacionado la expresión del EGFR con la actividad del HER2/neu y el pronóstico en 807 pacientes con cáncer mamario, realizando ensayos inmunohistoquímicos para HER2/neu, HER2/neu fosforilado (activado) y EGFR. Obtuvo la evidencia clínica de que la expresión del EGFR está ligada a la activación del HER2/neu en cánceres mamarios. También demostró que el valor pronóstico adverso de la sobreexpresión del HER2/neu se observa sólo cuando éste se encuentra en el estado fosforilado o coexpresado con el EGFR, lo que sugiere que los mecanismos dependientes de ligandos del HER2/neu son importantes en el cáncer mamario, y que los agentes que tienen como blanco al EGFR pueden ser útiles en el tratamiento de tumores con HER2/neu activado. La expresión del HER2/neu activado también se asoció con metástasis ganglionares, edad joven la de paciente, mayor tamaño tumoral, negatividad de RE, e índices mitóticos y apoptóticos más altos.^{23, 24,25}

1.4) p53

El p53 juega un papel en la determinación del crecimiento tumoral por sus efectos en la apoptosis. El valor pronóstico del p53 tiene un papel significativo en la sobrevida en el cáncer de mama temprano, pues su expresión se asocia con una disminución significativa en la sobrevida a 5 años (74% versus 100%) y una disminución en el intervalo libre de enfermedad a 5 años (70% versus 98%).³

El gen p53 está localizado en el cromosoma 17p13.1 y puede inducir el arresto del ciclo celular o la apoptosis en respuesta al daño al DNA y su inactivación puede dar lugar a una proliferación celular incontrolada. La forma salvaje del gen p53 tiene una vida media corta y es virtualmente indetectable en los tejidos. Cuando muta, la proteína p53 alterada en su conformación es estabilizada y detectada en inmunohistoquímica.

Muchos estudios han investigado la asociación entre la expresión del gen p53 y el curso clínico del cáncer mamario y han encontrado una menor sobrevida e intervalo libre de enfermedad con mutaciones somáticas. Andersson et al investigó el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global en relación al estado del p53 en las pacientes con cáncer mamario y ganglios positivos que habían recibido poliquimioterapia y terapia endocrina. Realizó un análisis secuencial de toda la región codificadora para el p53 en un lapso de 5 años, hallando mutación en el 28% de las pacientes, y demostró que el p53 mutado es un factor pronóstico significativo con respecto a periodo libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes que reciben terapia adyuvante, por lo que las mutaciones de p53 pueden inducir resistencia a ciertas modalidades de terapia para cáncer mamario.²⁶

Por otro lado, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) determina un papel en la angiogénesis en el CM invasor y se ha mencionado que el p53 está involucrado en la regulación de su expresión.²⁷

1.5) CATEPSINA D

La catepsina D (cat D) es una aspartil-proteasa lisosomal que se halla tanto en lisosomas como en el complejo de Golgi de las células. Es producida y secretada por las células tumorales mamarias y en la actualidad es evaluado como indicador pronóstico. Su sobreexpresión parece estar asociada con una mayor agresividad tumoral y un intervalo libre de enfermedad acortado. Cuando los valores de cat D son <30nmol/g existe un pronóstico más favorable, mientras que el pronóstico es desfavorable en niveles de >60nmol/g.

1.6) OTROS FACTORES

Existen otros factores como el Ki 67 que identifica las células proliferantes dentro de un tumor, por tanto, cuanto mayor es su tamaño, más agresivo es el tumor. La positividad del Ki 67 se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral, invasión vascular, metástasis en ganglios linfáticos y se relaciona de forma inversa con la presencia de receptores hormonales. Este anticuerpo monoclonal es un marcador clínicamente útil en el CM. Se ha encontrado que el Ki 67 determina una mayor proliferación y tal vez mayor agresividad de las células neoplásicas de los ganglios metastáticos que en las células del tumor primario respectivo, lo que podría ser tomado en cuenta para determinar en un futuro la mejor terapia adyuvante.²⁸

El bcl-2 es otro factor determinado por inmunohistoquímica que no ha demostrado ser un factor predictivo para el periodo libre de enfermedad, a diferencia del p53 y el HER2/neu.^{29,30}

Otro factor pronóstico que se ha estudiado es la presencia de células tumorales aisladas en la médula ósea de pacientes con CM temprano. Wiedswang et al estudiaron estas células tumorales en 817 pacientes, detectándolas en el 13.2% de esa población, situándolas como factor pronóstico independiente junto con el estado ganglionar, tamaño tumoral, estado de los receptores, grado histológico e invasión vascular, para el periodo libre de enfermedad y sobrevida global.³¹

HIPÓTESIS

Las pacientes con cáncer mamario en estadios clínicos tempranos tienen ganglios metastáticos en relación directamente proporcional a la expresión de ciertos factores inmunohistoquímicos, lo que les confiere un pronóstico adverso y una peor evolución clínica.

OBJETIVOS

- a) Documentar el estado ganglionar producto de la disección radical axilar en pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico inicial en los estadios I y II del cáncer mamario.

- b) Conocer la relación entre el estado ganglionar y los receptores hormonales, HER2/neu, p53 y cat D con la evolución clínica, e identificar sus significados pronósticos independientes.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio retrospectivo, observacional y transversal.

Se estudió un total de 106 pacientes con cáncer de mama temprano (estadio clínico I, IIa y IIb, incluyendo a los tumores según la clasificación AJCC 2003), en el periodo de enero 2000 a agosto 2002, tratadas en el servicio de Oncología en la Unidad de Tumores Mamarios en el Hospital General de México. Se realizó una búsqueda de expedientes en el Archivo del Servicio de Oncología, captando aquellos que contaban con diagnóstico histopatológico concluyente para carcinoma invasor, así como reporte inmunohistoquímico del tumor biopsiado. Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía tipo mastectomía radical modificada o cirugía conservadora con disección axilar radical, en base a los lineamientos estipulados en la literatura. Se tomaron en cuenta los siguientes parámetros: Edad, número de ganglios disecados, número de ganglios metastáticos, estado de los receptores de estrógeno, receptores de progesterona, HER2/neu, p53 y catepsina-D. Se consideró también el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global. Se entrevistó a la paciente o a su familiar (en caso de fallecimiento) por vía telefónica, en aquellos casos en que se abandonó el seguimiento por la consulta externa, con el fin de conocer el estado actual.

Los datos fueron recolectados y sometidos a pruebas paramétricas con variables cuantitativas y pruebas no paramétricas, utilizando el análisis bivariado de Pearson y la prueba de Spearman, así como la U de Mann Whitney para grupos independientes por medio del programa SPSS versión 12, con licencia del HGM.

Los valores obtenidos en porcentaje se redondearon en un margen de error +/- 1%.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 305 expedientes de pacientes con CM en etapa clínica I y II. De estos se obtuvo un total de 106 expedientes que contaban con la mayor cantidad posible de datos en el reporte de inmunohistoquímica, así como seguimiento actualizado o en su defecto un número telefónico con el que se pudo establecer contacto con la paciente o el familiar. Hasta el momento del análisis se registraron 84 pacientes vivas sin actividad tumoral (80%), 22 pacientes con recurrencia tumoral (20%); de éstas, 13 vivas con tumor (12%) y 9 fallecidas, todas por progresión a distancia (8%).

De las 22 pacientes con recurrencia tumoral, 11 presentaron recurrencias locoregionales (10%) y 11 presentaron metástasis a distancia (10%). Una paciente presentó segundo primario (mama contralateral) y metástasis pulmonar; otra paciente presentó doble primario (ambas mamas), y otra paciente presentó recurrencia local y metástasis hepática posterior. (Fig. 1 y 2) El tiempo de seguimiento fue de 3.3 años o 40 meses (rango de 12 a 63 meses).

El promedio de edad fue de 50.4 años (rango de 29 a 80).

Se realizó cirugía conservadora en 12 casos de 106 (11%). El resto se sometió a mastectomía radical modificada con o sin reconstrucción inmediata.

La expresión de receptores hormonales (RE y RP) se cuantificó en 2 modalidades: Como porcentaje y como valor dicotomizado en positivo o negativo. Los RE positivos se expresaron en 49 pacientes (46%), los RE negativos se expresaron en 57 de 106 pacientes (54%). (Fig. 3) El valor promedio en porcentaje fue de 24% (desviación estándar de 32 rango de 0 a 95%).

Los RP positivos se expresaron en 51 pacientes (46%) y negativos en 57 pacientes (54%). El porcentaje promedio en toda la población fue 22%, con una desviación estándar de 30 y rango de 0 a 95%. (Fig. 4)

Las pacientes con RE y RP positivos (*Grupo A*) fueron 37 (35%), aquellas con RE y RP negativos (*Grupo B*) fueron 43 (41%); las pacientes con RE positivos y RP negativos (*Grupo C*) fueron 12 (11%), aquellas con RE negativos y RP positivos (*Grupo D*) fueron 14 (13%). (Fig. 5)

En el *grupo A*, 7 pacientes (16%) desarrollaron recurrencia tumoral, siendo locoregional en 4 (9%) y a distancia en 3 (7%).

En el *grupo B*, 10 pacientes (27%) desarrollaron recurrencia tumoral, locoregional en 6 (16%) y a distancia en 4 (11%).

En el *grupo C*, 2 pacientes (17%) desarrollaron metástasis a distancia.

En el *grupo D*, 3 pacientes (21%) desarrollaron recurrencia, 1 local (7%) y 2 a distancia (14%).

El HER2/neu se cuantificó como negativo (<10%), positivo o expresado (10-69%), y sobre-expresado o super-positivo (> 70%), en base al porcentaje de células reactivas halladas en la tinción de inmunohistoquímica.

52 pacientes presentaron negatividad (49%), 50 pacientes presentaron expresión positiva (47%), y 13 pacientes presentaron sobre-expresión (12%).

En 4 casos (4%), el valor fue desconocido. (Fig. 6)

Las pacientes con GL positivos y HER2/neu expresado y sobre-expresado fueron 29 (27%). Los pacientes con GL negativos y HER2/neu expresado y sobre-expresado fueron 21 (19.8%).

Aparentemente se encontró una expresión de HER2/neu mayor en las pacientes con metástasis ganglionares, sin embargo esta relación no fue estadísticamente significativa.

Las pacientes con ganglios positivos y HER2/neu positivo fueron 29 (27%), 21 de ellas con expresión normal de HER2/neu (20%) y 3 de éstas con recurrencia tumoral (3%); 8 de ellas con sobre-expresión de HER2/neu (7%) y 1 de ellas con recurrencia (1%).

El p53 se registró como positivo o expresado en 23 de 106 pacientes (22%), y negativo en 76 (72%). Existieron 7 casos con valor desconocido (6%). (Fig. 7)
Las pacientes con GL positivos y p53 positivo fueron 9 (8%), de éstas 2 (2%) desarrollaron recurrencia tumoral, 1 locoregional y 1 a distancia.

Cat-D se registró positivo o expresado en 92 casos (87%), negativo en 6 (6%) y desconocido en 8 casos (7%). (Fig. 8)

Las pacientes con GL positivos y cat-D fueron 44 (42%), de éstas 9 (8%) desarrolló recurrencia tumoral, 2 locoregional (2%) y 7 a distancia (7%).

Los ganglios linfáticos (GL) disecados totales fueron 1887, en promedio 21 por paciente (rango de 10 a 47, desviación estándar 7). Los GL positivos a metástasis fueron 316, con promedio de 3.4 por paciente (rango de 0 a 23).

El número promedio de GL positivos en las pacientes vivas sin actividad tumoral fue de 3.5 (rango 0 a 23). El 50% de las pacientes en este grupo tuvo GL negativos, el 22% de 1 a 3 ganglios positivos y el 28% más de 4 ganglios positivos. (Fig. 9)

El número promedio de GL positivos en las pacientes vivas con tumor fue de 2.6, (rango de 0 a 15). El 50% de este grupo tuvo GL negativos, el 27% presentaron de 1 a 3 ganglios positivos y el 23% presentaron más de 4 ganglios positivos. (Fig. 10).

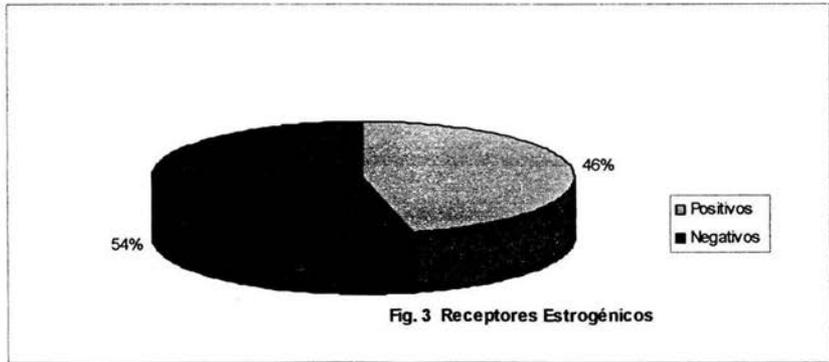
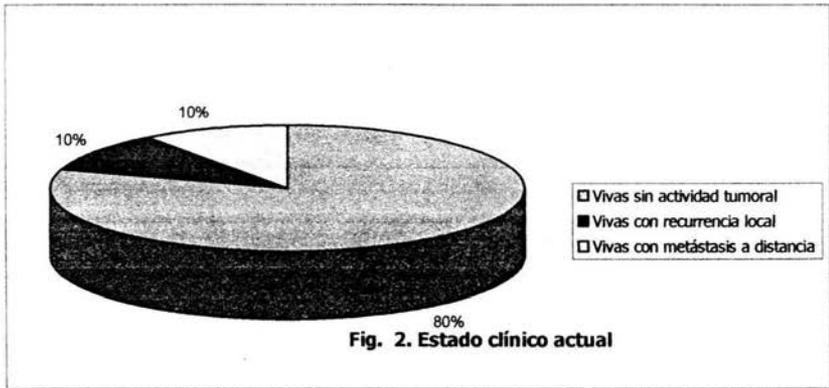
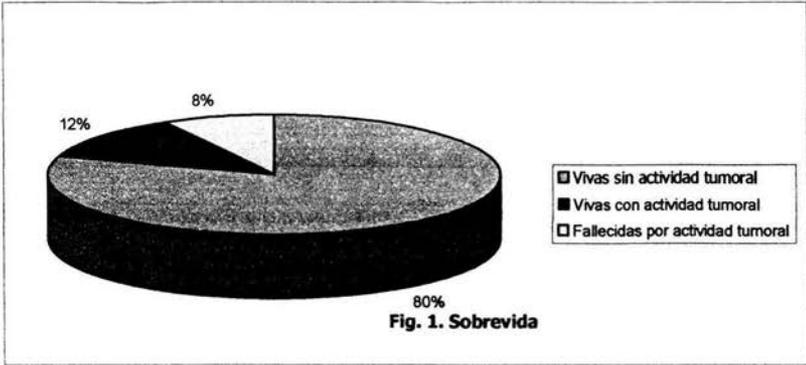
El número promedio de GL positivos en las pacientes fallecidas por tumor fue de 3.5 (rango 0 a 12). El 11% tuvo GL negativos, el 56% presentaron de 1 a 3 ganglios positivos y el 33% presentaron más de 4 ganglios positivos. (Fig. 11)

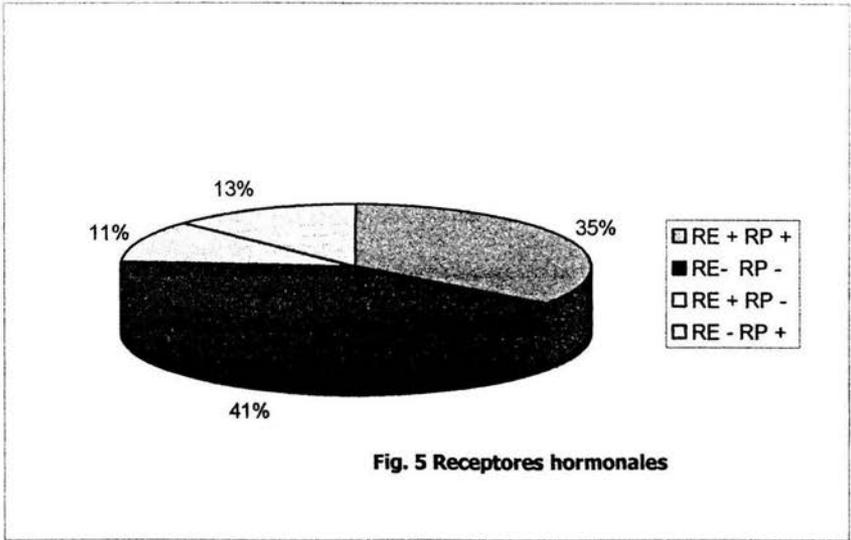
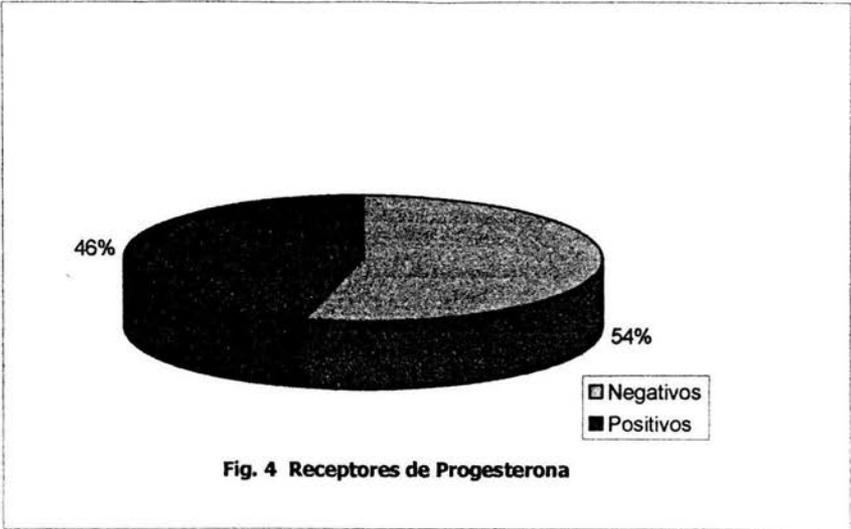
De las 22 pacientes que desarrollaron recurrencia (tanto locoregional como a distancia), 8 pacientes tuvieron ganglios negativos (36%). De éstas 8 pacientes, 2 pacientes desarrollaron metástasis a distancia (25%).

Otras 8 pacientes (36%) presentaron de 1-3 GL positivos. De estas 8 pacientes, 5 desarrollaron metástasis a distancia (62%).

6 pacientes (28%) tuvieron más de 4 GL positivos y 3 de ellas desarrollaron metástasis a distancia (50%). (Fig. 12)

Todos los datos fueron sometidos a pruebas de análisis bivariado y multivariado, sin obtener valores significativos.





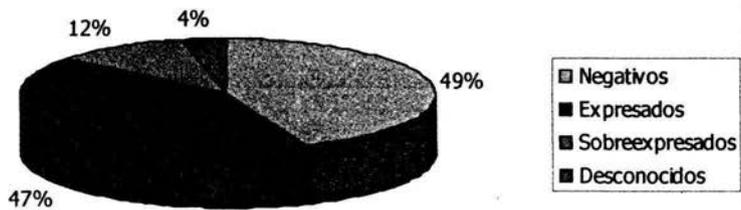


Fig. 6 HER2/neu

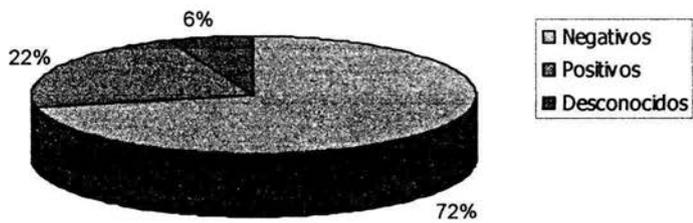
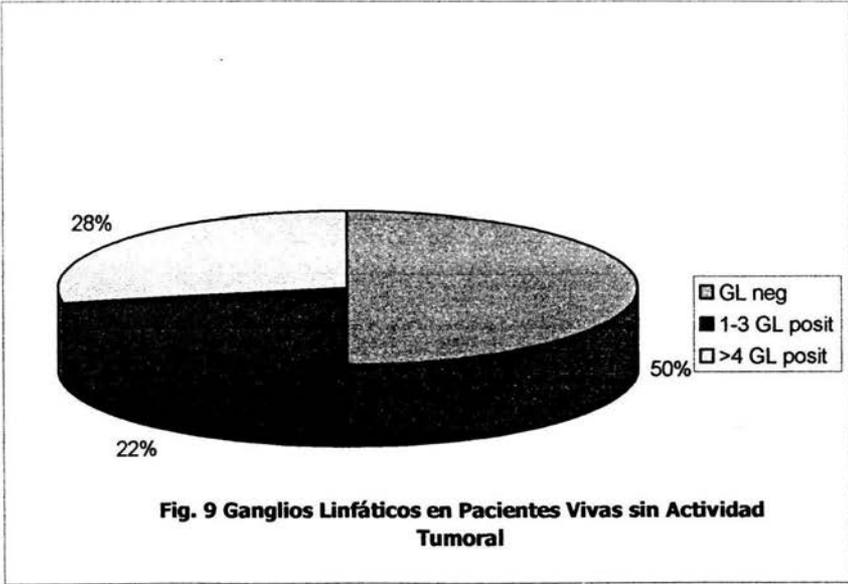
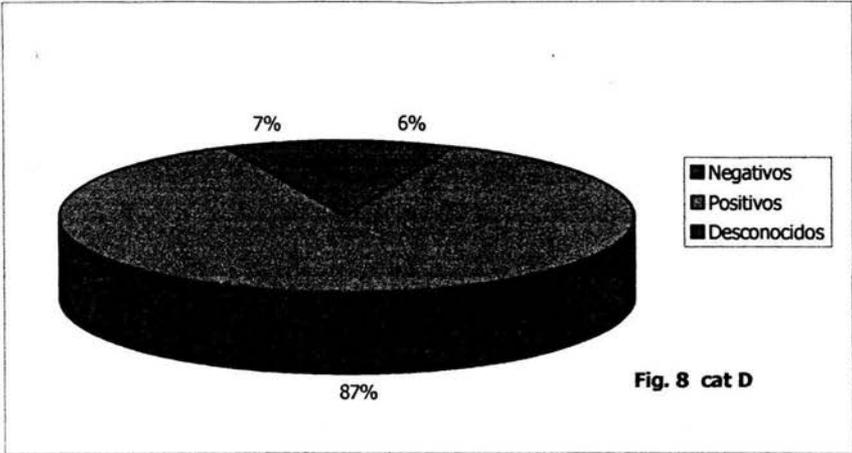


Fig. 7 p53



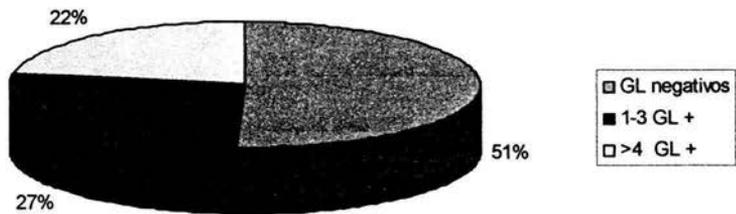


Fig. 10 Ganglios Linfáticos en pacientes vivas con actividad tumoral

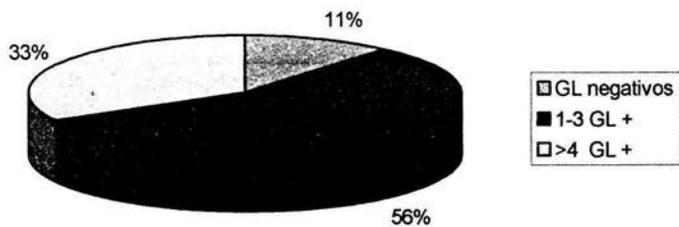


Fig. 11 Ganglios Linfáticos en pacientes fallecidas por actividad tumoral

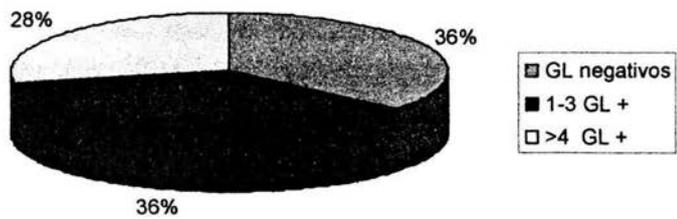


Fig. 11 Ganglios Linfáticos en pacientes con recurrencia tumoral

DISCUSION

La identificación de grupos de pacientes con cáncer mamario temprano con un curso clínico malo es imperante cuando hay que decidir quien debe recibir terapia adyuvante. Es necesario recorrer los factores que se relacionan con este grupo. Algunos factores han sido analizados en este trabajo, por contar con la información más ampliamente disponible y los recursos humanos y científicos a partir del año 2000 en forma más constante. Sin embargo la traducción de nuestra revisión no demuestra relaciones significativas entre la presencia de receptores hormonales y los demás factores biológicos considerados, cuando se correlacionan con el estado ganglionar. Lo cual nos sugiere que existen otros factores asociados, como los ya discutidos en cuanto a las características histológicas del tumor (permeación vascular, permeación linfática, componente intraductal extenso) y otros determinantes que persisten en estudio y/o validación, que pueden conferir una relación más clara.

Los factores de pronóstico p53 y HER2/neu, no así catepsina D, ya presentan más soporte científico con el paso de los años, lo que les confiere mayor confiabilidad como factores pronósticos independientes, sin embargo, se han venido describiendo múltiples detalles moleculares desglosados de cada uno de ellos. Esto ha aumentado la gama de conocimientos que se tienen de ellos en la fase experimental, aún no aplicable a la práctica clínica en nuestro medio. En nuestro análisis concluimos que no presentan una relación significativa con el estado ganglionar en las pacientes con cáncer mamario temprano.

Nuestra investigación puede verse limitada por múltiples causas, entre las que se incluyen el tamaño del universo de pacientes con actividad tumoral y recidiva, que no es muy amplio, y podría crecer con el seguimiento que se les de a estas pacientes con el paso de los años, es por eso que este estudio se limita a la descripción de las características halladas.

Otro aspecto a considerar en las pacientes con recurrencia local y a distancia es el número de ganglios positivos a metástasis, de 2.6. Comparativamente a el número promedio de 3.5 ganglios positivos en pacientes libres de enfermedad, curiosamente la cifra es menor. Aún así, este hallazgo que tampoco alcanza un

valor significativo, no puede contraponerse hacia la premisa de que las pacientes con mayor número de ganglios metastáticos tienen un peor pronóstico, por todos los estudios que la respaldan. Sin embargo habrá que tomar en cuenta otros factores que pueden modificar el curso de la enfermedad, como son los tratamientos adyuvantes aplicados, tanto quimio como hormonoterapia, la edad de presentación, el sobrepeso, entre otros.

En algunos estudios se ha mencionado que es preciso realizar estudios por categorías en cuanto a la clasificación AJCC, recomendándose realizar una separación de los cánceres mamarios en etapa temprana limitándose a la etapa I y IIA. En este estudio incluimos a la etapa IIB, lo cual probablemente modifica nuestros resultados. Sería interesante una comparación posterior tomando en cuenta sólo a las dos primeras etapas clínicas.

Recientemente se han reportado estudios relacionados a la búsqueda de otros factores pronósticos relacionados con la sobrevida posterior al tratamiento adyuvante. DeMichele, et al estudiaron algunos genotipos en las enzimas metabolizadoras de fármacos, incluyendo los polimorfismos en el citocromo P450 y las glutatión-S-transferasas, como predictores de la evolución relacionada al tratamiento en pacientes con ganglios positivos y quimioterapia adyuvante, tomando en cuenta otros factores pronósticos conocidos, y encontró como factores pronóstico independientes sólo a cierto tipo de enzimas metabolizadoras de fármacos y al estado de receptores estrogénicos. El número de ganglios linfáticos, tamaño tumoral y la edad, no fueron factores de riesgo significativos para recurrencia o muerte.³²

Existe un gran número de necesidades clínicas no conocidas por investigar. Se requieren indicadores de pronóstico más sensibles y específicos para identificar a las pacientes con gran riesgo para la progresión de la enfermedad. Se han correlacionado con la evolución clínica algunos otros marcadores biológicos, como las cidinas, células epiteliales circulantes, y componentes del sistema uroquinasa-plasminógeno.³³ El análisis genómico también tiene el potencial de predecir la respuesta del paciente a agentes específicos, asegurando que los pacientes obtengan el máximo beneficio del tratamiento que ellos reciban.

CONCLUSION

1. En nuestra población estudiada los ganglios linfáticos metastáticos en las pacientes con cáncer mamario temprano no tienen relación con la sobrevida ni con el periodo libre de enfermedad.
2. La falta de expresión de los receptores estrogénicos y de progesterona no tiene relación significativa con el estado ganglionar, ni con la sobrevida ni con el periodo libre de enfermedad.
3. El HER2/neu expresado y/o sobre-expresado, el p53 y catepsina D positivos no tienen relación significativa con el estado ganglionar ni con la sobrevida ni con la aparición de recurrencia tumoral.

BIBLIOGRAFIA

1. Registro Histopatológico de Neoplasias. Dirección General de Epidemiología. SSA. 2001.
2. Wood W, Muss HB, Lawrence S, et al. Malignant tumors of the breast. Cancer. Principles & Practice of Oncol De Vita 7th Ed. Lippincot.
3. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. C-erbB-2 expression and response to adyuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *New Eng J Med* 1994;330(18):1260-66.
4. Contesso Gm Mouriessse H. Facteurs anatomo-patohologiques du prognostic des cancers du sein. *Path Biol* 1999;38: 834-835.
5. Joslin S, Konety B. Effect of axillary lymphadenectomy on breast carcinoma survival. *Breast Cancer Res & Treat* 2005; 91(1):11-18.
6. Krag, D N. Breast Cancer survival according to number of nodes removed. *Annals Surg Oncol* 2003;10(19):1152-1159.
7. Susnik B, Frkovic-Grazio, Snjezana, et al. Occult micrometastases in axillary lymph nodes predict subsequent distant metastases in stage I breast cancer: A case-control study with 15-year follow-up. *Annals Surg Oncol* 2004;11(6):568-572.
8. Rack B, Janni W, Gerber B, et al. Patients with recurrent breast cancer: Does the primary axillary lymph node status predict more aggressive tumor progression? *Breast Cancer Res & Treat* 2003;82(2):83-92.
9. Beenken, S, Urist M, Zhang Y, et al. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer. *Annals Surg* 2003;237(5):732-739.
10. Gajdos, C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Annals of Surg* 1999;230(5):692-696.
11. Orucevic A, Reddy V, Bloom K, et al. Predictors of lymph node metastasis in T1 breast carcinoma, stratified by patient age. *Breast J*, 2002;8(6):349-355.
12. Wallgreen, A, Bonetti M, Gelber RD, et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: Results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1295-1213.
13. Gebauer, G, Fehm T, Lang N. Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery. *Breast Cancer Res & Treat* 2002;75(2):167-173.
14. Hahnel R, Spilsbury K. Oestrogen Receptor revisited: Long-term follow up of over five thousand breast cancer patients. *ANZ J Surg* 2004;74(11):957-960.
15. Schairer C, Pamela M, Carroll L, et al. Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(17):1311-21.
16. Banerjee M, Hryniuk W. Time for reappraisal of progesterone-Receptor testing in breast cancer management. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2871.
17. Grana, G. New developments in Endocrine therapy: Role of adyuvant therapy for early breast cancer. *Cancer Nurs* 2003;26(4S-9S).
18. Osborne C, Bardou V, Hopp T. Role of estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(5):353-61.
19. Enger S, Greif J, Polikoff J, et al. Body weight correlates with mortality in aerly-stage breast cancer. *Archiv Surg* 2004; 139(9): 954-960.
20. Berger MS, Locher GW, Saurer S et al. Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 1998;13:21-31.
21. Kaptain S, Tan L, Chen B. Her-2/neu and breast cancer. *Diagnostic Molec Pathol* 2001;10(3):139-152.

22. Edgerton S M, Moore D, Merkel D, et al. erbB-2 (HER-2) and breast cancer progression. *Applied Immunohistochemi & Molec Morphol* 2003;11(3):214-221.
23. DiGiovanna, M, Stern D, Edgerton S, et al. Relationship pf epidermal growth factor receptor expression to ErbB-2 signaling activity and prognosis in breast cancer patientes. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1152-60.
24. Swede H, Moysich K, Winston J. Variation of the prognostic significance of HER-2 expression in breast cancer according to tumor size. *Breast J* 2003; 9(2):98-105.
25. Meric F, Hun M, Hortobagyi GN, et al. Her2/neu in the management of invasive breast cancer. *J Am Coll Surg* 2002;194(4):488-501.
26. Andersson J, Larsson L, Klaar S, et al. Worse survival por TP53 (p53) –mutated breast cancer patients receiving adjuvant CMF. *Annals of Oncology*. 2005; 16(5):743-748.
27. Lee, Ji S, Kim H S, Jung J J, et al. Expression of vascular endothelial Growth factor in invasive ductal carcinoma of the breast and the relation to angiogenesis and p53 and HER2/neu protein expression. *Applied Immunohistochemistry & Molec Morphol* 2001;10(4):289-95.
28. Buxant F, Anaf V, Simon P. Ki-67 imunostaining activity is higher in positive axillary lymph nodes than in the primary breast tumor. *Breast Cancer Res & Treat* 2002;75(1):1-3.
29. Chen H, Su W, Guo H, et al. P53 and c-erb-2 but not bcl-2 are predictive of metastasis free survival in breast cancer patients receiving post-mastectomy adyuvant radiotherapy in Taiwan. *Japanese J Clin Oncol*. 2002;32(9):332-339.
30. Linjawi A, Kontogiannea M, Halwani F, et al. Prognostic significance of p53, bc-2, and Bax expression in early breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004;198(1).
31. Wiedswang G, Borgen E, Karesen R. Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3469-3478.
32. DeMichele A, Aplenc R, Botbyl J et al. Drug-metabolizing enzyme polymorphisms predict clinical outcome in a node-positive breast cancer cohort. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5552-59.
33. Gradishar W J. The future of breast cancer: the role of prognostic factors. *Breast Cancer Research & Treatment*. 2005; 89 (1):S-17-S26.

especie	edad	GL +	GL totales	RES	R PR	c-erb 2	p53	CaD	lpmo	evol
1 02 664	40	5	32	0%	0%	0%	0%	0%	70%	3 bien
2 02 1184	47	0	13	0%	30%	0%	0%	30%		3 24 bien
3 02 1508	50	0	25	95%	95%	33%	80%	90%	3,0	1 bien
4 02 1355	65	0	14	80%	0%	0%	0%	10%	3,08	1 bien
5 02 4036	79	19	26	30%	0%	33%	40%	80%		3 bien
6 02 3899	67	9	22	70%	50%	33%	0%	65%		3 bien
7 02 3872	38	1	13	0%	0%	0%	0%	0%		2 6 bien
8 02 3810	45	11	29	0%	0%	0%	0%	10%		2,7 bien
9 02 753	44	0	26	70%	40%	0%	0%	60%		3 bien
10 02 1821	68	2	18	40%	80%	0%	0%	95%		2,7 bien
11 02 865	45	3	26	0%	70%	0%	0%	60%		3 16 bien
12 02 5707	40	0	32	60%	40%	33%	0%	65%	3,08	1 bien
13 02 2044	56	3	26	0%	90%	0%	10%	80%		3 bien
14 02 320	64	5	23	10%	80%	0%	0%	80%		3 bien
15 02 444	49	1	31	0%	0%	33%	0%	0%		3 recour LR
16 02 448	44	1	18	0%	50%	99%	0%	60%		3,3 bien
17 02 454	47	0	10	50%	80%	33%	0%	20%		4 recour local
18 02 522	56	0	17	0%	5%	99%	0%	80%		3,4 recour local
19 02 1789	50	0	19	0%	0%	33%	33%	60%		2,4 bien
20 02 1811	51	19	47	0%	0%	99%	0%	90%	3,0	1 bien
21 00 5748	49	3	17	60%	60%	0%	60%	33%		3 bien
22 00 2947	42	1	24	20%	0%	80%	0%	30%		5 bien
23 00 2924	37	0	18	0%	0%	0%	0%	33%		5 bien
24 00 2203	50	0	16	95%	80%	0%	0%	33%	4,32	1 meta a dist
25 00 2174	58	16	40	0%	0%	0%	0%	0%		1 bien
26 02 2628	57	2	13	0%	0%	0%	0%	0%		4,7 bien
27 00 6057	57	4	26	60%	40%	40%	0%	0%		4 32 2do prim
28 00 4957	80	2	16	95%	10%	0%	0%	33%		4,7 bien
29 00 4873	43	2	20	0%	0%	0%	0%	20%		3 bien
30 00 5840	75	2	19	0%	33%	33%	0%	33%		3 meta puim
31 02 3888	49	0	22	0%	0%	0%	20%	40%		3 bien
32 00 1485	64	0	18	0%	0%	0%	0%	33%		3 68 bien
33 00 281	40	0	15	80%	70%	0%	0%	20%		5 24 bien
34 00 430	42	3	20	4%	0%	33%	0%	33%		5 24 bien
35 00 507	43	5	16	80%	80%	33%	0%	0%		5,4 bien
36 00 478	39	0	11	0%	0%	0%	33%	5		5 bien
37 01 3273	50	0	10	80%	0%	20%	0%	0%		3,4 bien
38 01 3474	48	13	22	0%	0%	20%		60%		3,6 bien
39 01 3522	55	0	18	15%	10%	0%	0%	33%		1 bien
40 01 3524	46	13	24	0%	0%	0%	0%	40%		3,8 bien
41 01 2989	56	0	15	70%	0%	0%	80%			1 meta a dist
42 01 3029	48	0	16	0%	0%	0%	33%	80%		3,4 bien
43 01 3364	53	3	41	10%	10%	33%	60%	80%	3,08	1 meta a dist
44 01 3183	45	23	25	0%	0%	0%	0%	30%		3,6 bien
45 01 5399	43	0	14	20%	20%	0%	0%	0		1 recour local
46 01 5248	47	6	18	0%	0%	99%	0%	80%		3,7 bien
47 01 3673	78	0	20	20%	80%	0%	0%	10%		1 recour local
48 01 6341	45	1	16	0%	0%	33%	40%	20%		3 bien
49 01 6297	43	0	14	80%	90%	99%	0%	20%		3,4 bien
50 01 5608	44	0	25	0%	0%	0%	0%	20%		3,2 bien
51 01 5765	51	0	14	0%	20%	33%	0%	50%		3,4 bien
52 01 5828	53	0	18	10%	10%	0%	0%	80%		1 bien
53 01 6052	62	6	19	0%	0%	33%	0%	60%		1 meta a dist
54 01 5286	40	8	20	0%	0%	33%	30%	50%		3,6 bien
55 01 5181	47	10	25	40%	15%	0%	0%	70%		4 bien
56 01 4883	40	24	24	60%	0%	0%	60%	80%	3,5	1 bien
57 01 4791	57	7	14	30%	40%	99%	0%	70%		3,2 bien
58 01 5390	46	8	16	0%	40%	0%	0%	80%		3,5 bien
59 01 5377	47	12	13	15%	0%	0%	0%	40%		3,1 meta a dist
60 01 6408	43	0	31	0%	40%	99%	0%	50%		3,5 bien
61 01 4569	51	0	23	80%	30%	33%	0%	40%		1 bien
62 01 4105	49	0	20	80%	0%	0%	0%	20%		4 bien
63 01 4338	58	0	16	0%	0%	0%	50%	80%	3,8	1 bien
64 01 4646	61	0	21	0%	0%	0%		50%		3,8 bien
65 01 1332	48	1	28	0%	0%	99%	0%	90%		1 meta a dist
66 01 1627	65	15	22	50%	10%	66%	40%	60%		1 recour local
67 01 3658	44	9	33	80%	80%	33%	0%	90%		3,7 bien
68 01 6915	55	0	13	0%	33%	0%	0%	20%		3,2 bien
69 01 3673	78	0	20	20%	80%	0%	0%	10%		1 recour local
70 01 2852	51	7	20	20%	0%	0%	0%	3		3 bien
71 01 1848	41	0	13	0%	0%	0%	0%	80%		3 bien
72 01 1874	57	0	33	0%	35%	0%		95%		1 bien
73 01 2351	54	13	23	0%	0%	0%	0%	0%		2,4 recour local
74 01 1884	51	13	20	0%	0%	20%	0%	0%		1 bien
75 01 1739	46	4	25	0%	0%	0%	0%	80%		1 meta a dist
76 01 1775	41	0	22	33%	33%	33%	33%			1 bien
77 01 3685	43	0	22	0%	0%	0%	0%	80%		3 bien
78 01 3745	70	3	23	5%	5%	0%	0%	33%		3 bien
79 01 2071	41	3	18	0%	10%	0%	0%	20%		3,8 meta a dist
80 01 2107	39	1	34	0%	0%	0%	0%	60%	3,08	1 recour local
81 01 2108	44	0	17	0%	20%	66%	0%	0%		3 bien
82 01 6596	55	0	27	50%	80%	33%	0%	60%		3 bien
83 01 2219	40	0	14	0%	30%	99%	0%	20%		3 bien
84 01 6511	58	0	18	60%	80%	10%	0%	33%		3,4 bien
85 02 3046	29	1	13	0%	0%	33%	30%	70%		3 bien
86 02 3083	47	0	30	33	20%	33%	10%	70%		1 bien
87 02 2535	67	0	13	0%	0%	33%	40%	20%		2,8 bien
88 02 3805	54	0	24	0%	0%	66%	0%	80%		3 bien
89 02 3562	65	17	30	40%	0%	66%	0%	60%		3 bien
90 02 3379	38	0	18	0%	0%	0%	40%	40%		3 bien
91 02 3101	34	1	15	60%	0%	66%	0%	90%		2,5 bien
92 02 2962	42	0	14	80%	20%	99%	0%	33%		2,6 bien
93 02 2824	69	0	10	60%	60%	33%	0%	10%		2 bien
94 02 2483	35	0	18	0%	0%	0%	0%	20%		3 bien
95 02 2446	42	7	43	0%	0%	0%	0%	0%		3 bien
96 02 2402	44	7	31	60%	90%	0%	0%	60%		3,3 bien
97 02 2349	57	12	12	15%	0%	0%	0%	80%		3 bien
98 02 2228	37	0	20	0%	0%	0%	0%	10%		3 bien
99 01 7093	67	1	17	0%	0%	15%	0%	10%		1 recour local
100 01 2214	50	1	22	0%	0%	60%	0%	40%		3 bien
101 01 2193	62	0	16	90%	70%	90%	50%	60%		1 recour local
102 02 2321	40	19	20	0%	0%	99%	50%	50%		3 bien
103 01 5354	45	1	24	0%	0%	0%	0%	90%		3,7 bien
104 01 6832	42	0	26	0%	0%	66%	70%	10%		3,4 bien
105 01 7215	46	1	18	80%	10%	33%	0%	60%		1 7m meta h
106 02 3689	49	0	22	0%	0%	0%	20%	40%		3 bien

#	edad	GL +	RE	RP	ceb6-2	p53	cat D	activ tumor	sobrevida	nomenclatura
1	40	2	0	0	0	0	1	1	1	
2	47	0	0	1	0	0	1	1	1	
3	50	0	1	0	1	1	1	1	1	
4	65	0	1	0	1	0	1	1	1	
5	78	2	1	0	1	1	1	1	1	
6	67	2	1	1	1	0	1	1	1	
7	38	1	0	0	999	999	999	1	1	
8	45	2	0	0	0	0	1	1	1	
9	44	0	1	1	0	0	1	1	1	999= desconocido
10	68	1	1	1	0	0	1	1	1	
11	45	1	0	1	0	0	1	1	1	
12	40	0	1	1	1	0	1	1	1	GL
13	56	1	0	0	2	1	1	1	1	0=0
14	64	2	1	1	0	0	1	1	1	1=1-3
15	49	1	0	0	1	0	999	2	1	2>=4
16	44	1	0	1	2	0	1	1	1	
17	47	3	1	1	1	0	1	2	1	
18	56	0	0	1	2	0	1	2	1	
19	50	0	0	0	1	1	1	1	1	ceb6-2
20	51	2	0	0	2	0	1	1	1	0=neg
21	49	1	1	1	0	1	1	1	1	1=expresado
22	42	1	1	0	2	0	1	1	1	2=sobrexpresado
23	37	0	0	0	0	0	1	1	1	
24	50	0	1	1	0	0	1	3	1	
25	58	2	0	0	0	0	0	1	1	
26	57	1	0	0	0	0	1	1	1	RE,RP, p53, cat D
27	57	2	1	1	1	0	999	3	1	0=neg
28	80	1	1	1	1	0	1	1	1	1=posit
29	43	1	0	0	0	0	999	1	1	2
30	75	1	0	1	1	0	1	3	1	
31	49	0	0	0	0	1	1	1	1	Activ Tumoral
32	64	0	0	0	0	0	1	1	1	1=ain AT
33	40	0	1	1	999	0	1	1	1	2=recur LR
34	42	1	1	0	1	0	1	1	1	3=mets a dist
35	43	2	1	1	1	0	0	1	1	
36	39	0	0	0	0	1	1	1	1	
37	50	0	1	0	1	0	0	1	1	
38	48	2	1	1	0	1	999	1	1	Sobrevida
39	55	0	1	1	0	0	1	1	1	1=viva
40	46	2	0	0	0	0	1	1	1	2=fallecia
41	56	0	1	0	0	1	999	3	2	
42	48	0	0	0	0	1	1	1	1	
43	53	1	1	1	1	1	1	3	2	
44	35	2	0	1	0	0	1	1	1	
45	43	0	1	1	0	0	0	2	1	
46	47	2	0	0	2	0	0	1	1	
47	78	0	1	1	0	0	1	2	1	
48	45	1	0	0	1	1	1	1	1	
49	43	0	1	1	2	0	1	1	1	
50	44	0	0	0	0	0	1	1	1	
51	51	0	0	1	1	1	999	1	1	
52	53	0	1	1	0	0	1	1	1	
53	62	2	0	0	1	0	1	3	2	
54	40	2	0	0	1	1	1	1	1	
55	47	2	1	1	0	0	1	1	1	
56	40	0	1	1	0	0	1	1	1	
57	57	2	1	1	2	0	1	1	1	
58	46	2	0	1	0	0	1	1	1	
59	47	2	1	0	0	0	1	3	2	
60	43	0	0	1	2	0	1	1	1	
61	51	0	1	1	1	0	1	1	1	
62	49	0	1	1	0	0	1	1	1	
63	58	0	0	0	0	1	1	1	1	
64	91	0	0	0	999	999	1	1	1	
65	48	1	0	0	2	0	1	3	2	
66	55	2	1	1	1	1	1	2	2	
67	44	2	1	1	1	0	1	1	1	
68	55	1	0	0	1	0	1	1	1	
69	78	0	1	1	0	0	1	2	1	
70	51	2	1	0	0	0	999	1	1	
71	41	0	0	0	0	0	1	1	1	
72	57	0	0	1	999	999	1	1	1	
73	54	2	0	0	0	0	999	2	1	
74	51	2	0	1	0	0	1	1	1	
75	45	2	0	0	0	0	1	3	1	
76	41	0	1	1	1	1	999	1	1	
77	43	0	0	0	0	0	1	1	1	
78	70	1	1	1	1	0	0	1	1	
79	41	1	0	1	0	0	1	3	2	
80	39	1	0	0	0	0	1	2	1	
81	44	0	0	1	1	0	0	1	1	
82	55	0	1	1	1	0	1	1	1	
83	40	0	0	1	2	0	1	1	1	
84	58	0	1	1	1	0	1	1	1	
85	29	1	0	0	1	0	1	1	1	
86	47	0	1	1	0	1	1	1	1	
87	67	0	0	0	1	1	1	1	1	
88	54	0	0	0	1	0	1	1	1	
89	65	2	1	0	1	0	1	1	1	
90	36	0	0	0	0	1	1	1	1	
91	34	1	1	0	1	0	1	1	1	
92	42	0	0	1	2	0	1	1	1	
93	69	0	1	1	1	0	1	1	1	
94	35	0	0	0	0	0	1	1	1	
95	42	2	0	0	0	0	0	1	1	
96	44	2	1	1	0	0	1	1	1	
97	57	2	1	0	0	0	1	1	1	
98	37	0	0	0	0	0	1	1	1	
99	67	1	0	0	1	0	999	999	2	1
100	50	1	0	0	1	0	1	1	1	
101	62	0	1	1	1	1	1	2	2	
102	40	2	0	0	2	1	1	1	1	
103	45	1	0	0	0	0	1	1	1	
104	42	0	0	0	1	1	1	1	1	
105	46	1	1	1	1	0	1	3	1	
106	47	0	0	0	0	1	1	1	1	

TABLA DE DATOS
 CON VALORES
 DICOTOMIZADOS